

(61)

Int. Cl.:

C 07 d

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

(62)

Deutsche Kl.: 12 p, 6

(10)

(11)

(21)

(22)

(43)

# Offenlegungsschrift 1 645 954

Aktenzeichen: P 16 45 954.4 (A 54628)

Anmeldetag: 16. Januar 1967

Offenlegungstag: 16. Juli 1970

Ausstellungspriorität: —

(31)

Unionspriorität

(32)

Datum:

17. Januar 1966

17. Januar 1966

17. Januar 1966

(33)

Land:

V. St. v. Amerika

(31)

Aktenzeichen:

520846

520865

520897

(54)

Bezeichnung:

Verfahren zur Herstellung von Oxazepinen und Thiazepinen

(61)

Zusatz zu:

(62)

Ausscheidung aus:

(71)

Anmelder:

American Cyanamid Company, Wayne, N. J. (V. St. A.)

Vertreter:

Maas, Dipl.-Chem. Dr. rer. nat. I.; Pfeiffer, Dipl.-Phys. Dr. rer. nat. W.;  
Patentanwälte, 8000 München

(72)

Als Erfinder benannt:

Howell, Charles Frederick, Upper Saddle River;  
Hardy jun., Robert Allis, Ridgewood; N. J.;  
Quinoxes, Nicanor Quinones, New York, N. Y. (V. St. A.)

--Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): 4. 8. 1969

BEST AVAILABLE COPY

DT 1 645 954

DR. I. M. MAAS  
DR. W. G. PFEIFFER  
PATENTANWÄLTE  
8 MÜNCHEN 23  
UNGERERSTR. 25 - TEL. 333036

1645954

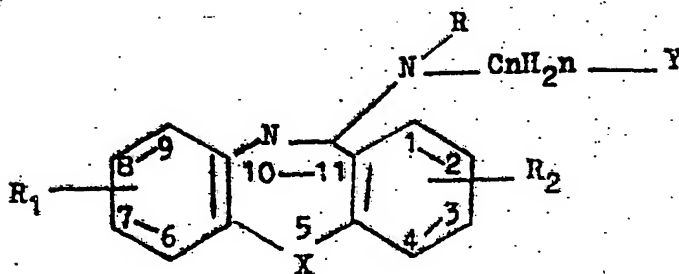
21 289

American Cyanamid Company, Wayne, New Jersey, U. S. A.  
=====

Verfahren zur Herstellung von Oxazepinen und Thiazepinen  
=====

Die Erfindung betrifft neue Verfahren zur Herstellung von  
11-tert.-Aminodibenz[b,f][1,4]oxazepinen und -thiazepinen.

Die erfindungsgemäß erhältlichen Azepine lassen sich durch  
folgende Formel wiedergeben



(I)

009829/1810

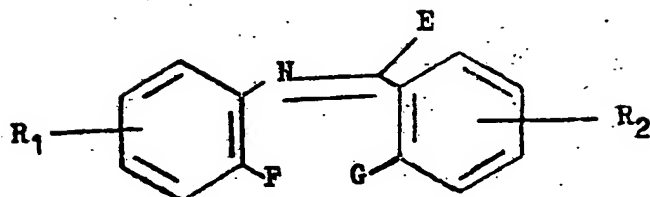
BAD ORIGINAL

worin R einen niederen Alkylrest  $R_1$  und  $R_2$ , Wasserstoffatome, niedere Alkylreste, niedere Alkoxyreste, Halogenatome, Nitrogruppen oder Trifluormethylgruppen, X Sauerstoff oder Schwefel, Y eine Hydroxygruppe, Aminogruppe, niedere Alkylaminogruppe, niedere Alkoxygruppe, niedere Dialkylaminogruppe, 1-Piperazingruppe, 4-(Niederalkyl)-1-piperazingruppe, 4-(Niederhydroxyalkyl)-1-piperazingruppe, Pyrrolidinogruppe, niedere Alkylpyrrolidinogruppe, Piperidinogruppe, niedere Alkylpiperidinogruppe, Morpholinogruppe, oder niedere Alkylmorpholinogruppe, oder die Gruppe  $\begin{array}{c} \text{R} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{CnH}_{2n} \end{array} \text{---Y}$  zusammen einen 1-Piperazinrest, 4-(Niederalkyl)-1-piperazinorest oder 4-(Niederhydroxyalkyl)-1-piperazinorest, wobei R und Y wie oben definiert sind, und n eine ganze Zahl von 2 bis 4 bedeuten.

Die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen zeigen physiologische Wirkung auf das Zentralnervensystem. Sie weisen hohe Aktivität als Transquilizer bei nichttoxischen Dosen und in manchen Fällen Antidepressivaeigenschaften bei Dosierungswerten auf, die weder offenkundige Stimulierung noch Depression erzeugen.

Nach einer Ausführungsform der Erfindung wird

(a) eine Verbindung der Formel



(II)

worin E die Gruppe  $\begin{matrix} R \\ | \\ -N-C_nH_{2n}-Y \end{matrix}$  oder eine in diese Gruppe überführbare Gruppe bedeutet und R, n und Y wie oben definiert sind, R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> die oben definierten Reste oder in solche Reste überführbare Gruppen bedeuten, von denen Gruppe F und G die eine ein Hydroxy- oder Mercaptogruppe und die andere ein Halogenatom, eine Nitrogruppe oder eine Diazoniumgruppe bedeutet, wobei die Stellungen von F und G vertauscht sein können, zu einem heterocyclischen Ring cyclisiert, worin F und G zusammen die Gruppe  $-X-$  bilden, wobei X Sauerstoff oder Schwefel bedeutet,

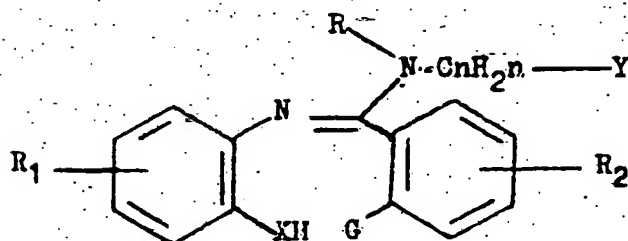
(b) E nötigenfalls vor oder nach der Cyclisierung in der nachstehend beschriebenen Weise in die Gruppe  $\begin{matrix} R \\ | \\ -N-C_nH_{2n}-Y \end{matrix}$  übergeführt und

009829/1810

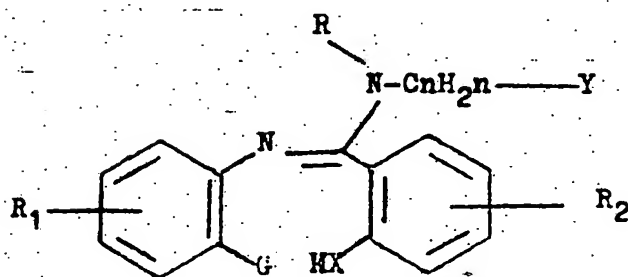
BAD ORIGINAL

(c) wenn einer der Reste  $R_1$  und  $R_2$  eine Amino-  
gruppe bedeutet, dieser nötigenfalls vor oder nach der Cycli-  
sierung in der nachstehend beschriebenen Weise in ein Wasser-  
stoffatom, eine niedere Alkoxygruppe oder ein Halogenatom  
übergeführt.

Im einzelnen läßt sich die eine der Ausführungsformen des  
erfindungsgemäßen Verfahrens durch folgende Ringschluß-  
reaktionen darstellen:



(III)

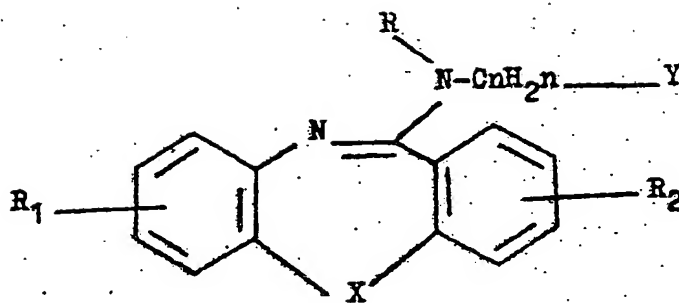


(IV)

Ringschluß →

009829/1810

BAD ORIGINAL



(I)

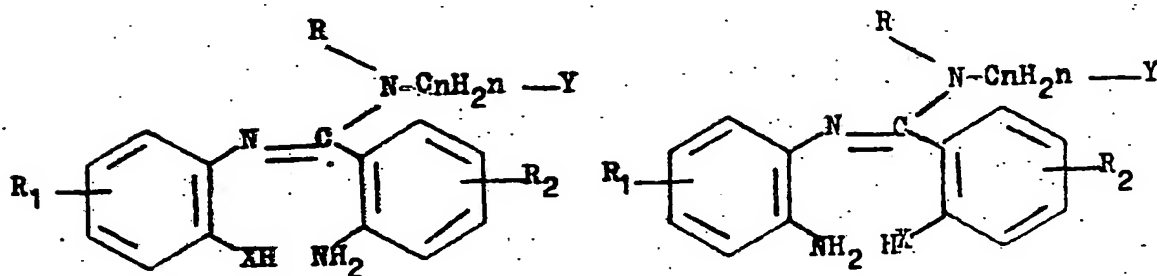
Darin sind R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, X, Y und n wie oben definiert und G bedeutet ein Halogenatom oder eine Nitrogruppe. Die Ringschlußreaktion erfolgt durch Erwärmen des substituierten N-(1,N-Diarylformimidoyl)-diamins (Zwischenprodukte III oder IV) in einem organischen Lösungsmittel. Im allgemeinen verwendet man ein polares Lösungsmittel, um die Reaktion zu erleichtern. Zu geeigneten Lösungsmitteln gehören beispielsweise Formamid, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Diäthylacetamid, oder Diäthylenglycolmonoäthyläther. Der Ringschluß wird gewöhnlich bei erhöhter Temperatur, zweckmäßig bei der Rückflußtemperatur des Lösungsmittels durchgeführt. Geeignet sind Temperaturen von etwa 125 bis etwa 200°C, der bevorzugte Temperaturbereich liegt jedoch zwischen etwa 150 und etwa 180°C. Das Erwärmen wird fortgesetzt, bis die Reaktion praktisch vollständig ist, was im allgemeinen einige Minuten bis zu mehreren Stunden erfordert.

Für die oben beschriebene Umsetzung wird vorzugsweise ein alkalisches Kondensationsmittel verwendet, um innerhalb einer angemessenen Zeit einen Ringschluß zu erzielen. Ge-

eignete Kondensationsmittel, die für diese Reaktionen brauchbar sind, sind Alkali- oder Erdalkalicarbonate, z.B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Lithiumcarbonat oder Magnesiumcarbonat. Alkalihydroxyde, z.B. Natriumhydroxyd oder Kaliumhydroxyd können ebenfalls als alkalische Kondensationsmittel verwendet werden. Ferner sind Alkalihydride und -amide, beispielsweise Natriumhydrid und Lithiumamid geeignet. Die alkalischen Kondensationsmittel werden im allgemeinen in etwa äquivalenten Molverhältnissen zu den N-(1,N-Diarylformimidoyl)-diamin-Zwischenprodukten (III und IV) verwendet. Auch ein Metallkatalysator kann wahlweise verwendet werden, um die Ringschlußreaktion zu erleichtern. Kupferpulver ist besonders geeignet. Auch Kupfersalze können mit Erfolg verwendet werden.

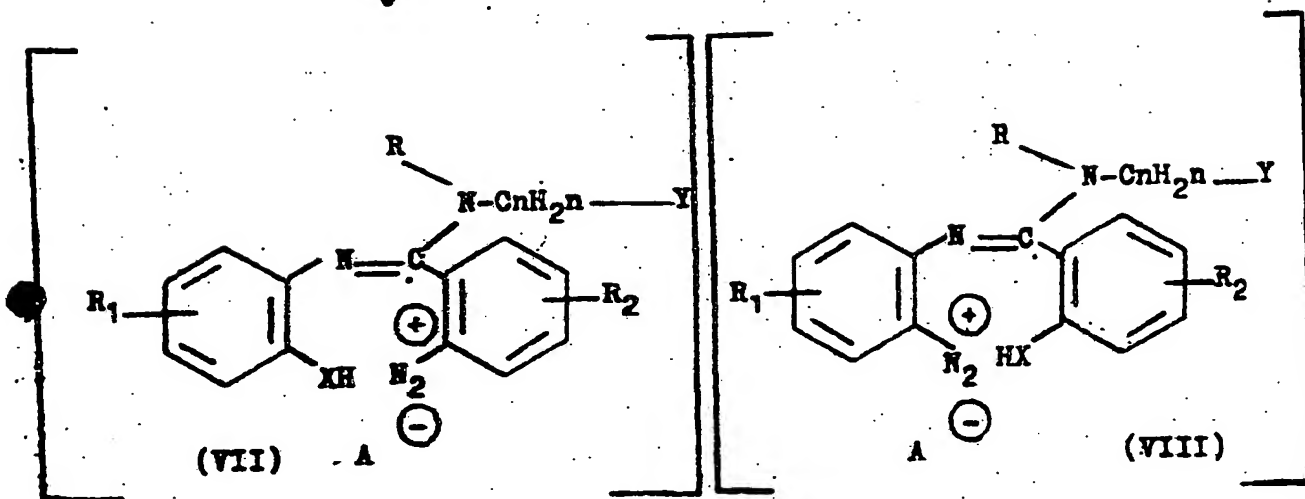
Zu geeigneten N-(1,N-Diarylformimidoyl)diaminen (Formel III und IV) die nach den oben beschriebenen Arbeitsweisen cyclisiert werden können, gehören beispielsweise die folgenden Verbindungen: 1-[1-(6-Chlor-*d, d, d*-trifluor-*m*-tolyl)-N-(*o*-hydroxyphenyl)formimidoyl]-4-methylpiperazin; 1-[1-(5-Chlor-2-nitrophenyl)-N-(*o*-hydroxyphenyl)formimidoyl]-4-methylpiperazin; 1-[1-(2-Nitrophenyl)-N-(*o*-hydroxyphenyl)formimidoyl]-4-methylpiperazin; 1-[1-(*o*-Hydroxyphenyl)-N-(2,5-dichlorphenyl)formimidoyl]-4-methylpiperazin und 1-[1-(5-Chlor-2-mercapto-phenyl)-N-(*o*-bromophenyl)formimidoyl]-4-methylpiperazin.

Ein weiteres Reaktionsschema, daß diese Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens erläutert, ist nachstehend dargestellt:

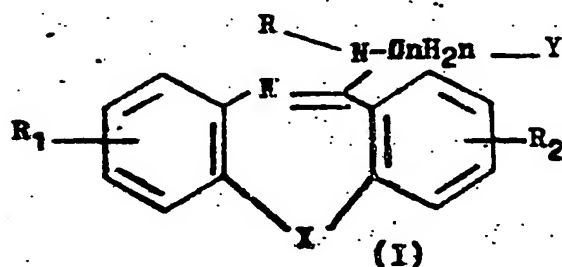


Diazotierung

Diazotierung



Ringschluß



009829/1010



Darin sind R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, X, Y und n wie oben definiert und A bedeutet das Anion einer Mineralsäure. Bei dieser Methode wird ein substituiertes N'-(o-Hydroxyphenyl)- oder N'-(o-Mercapto-phenyl)anthranilamidinderivat (V) oder ein substituiertes N'-(o-Aminophenyl)salicylamidin- oder N'-(o-Aminophenyl)-o-mercaptobenzamidinderivat (VI) unter Bildung eines Diazonium-zwischenprodukts (VII oder VIII) diazotiert und anschließend die Diazoniumgruppe zersetzt, wodurch Ringschluß zu den 11-tert.-Aminodibenz[b,f][1,4]oxazepinen und -thiazepinen (I) erfolgt. Die Diazotierung der Anilinderivate (V und VI) wird im allgemeinen in Gegenwart einer Mineralsäure (HA), z.B. Salpetersäure, Schwefelsäure, Fluorbor-säure, Phosphor-säure und dergleichen, durch Zugabe eines Alkali- oder Erdalkalinitrits zu einer sauren Lösung des Anilinderivats (V oder VI) durchgeführt. Diese Diazotierungen werden im allgemeinen in wässrigen Lösungsmitteln bei einer Temperatur im Bereich von etwa -25°C bis etwa +25°C vorgenommen. Die Diazoniumzwischenprodukte (VII und VIII) sind im allgemeinen instabil und reaktiv. Sie werden daher gewöhnlich "in situ" hergestellt und zersetzt, so daß der Ringschluß ohne Isolierung eines Diazoniumsalzes, wie es in dem vorstehenden Reaktionsschema angegeben ist, erfolgt. In manchen Fällen ist jedoch eine Isolierung eines Diazoniumsalzes (VII oder VIII), vor allem in Gegenwart eines stabilisierenden Mittels, zum Beispiel von Fluorboratsalzen oder Stanni- und Cupro-

salzen, sowohl möglich als auch erwünscht. In diesen Fällen werden die Diazoniumsalze (VII und VIII) nach der Diazotierungsreaktion isoliert und dann durch Zersetzung mit gleichzeitigem Ringschluß weiter umgesetzt.

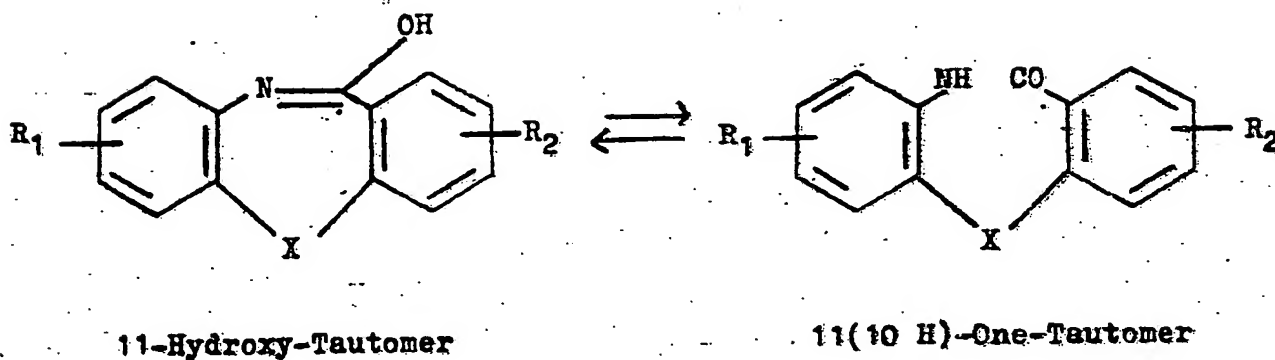
Die Zersetzung der Diazoniumsalze unter gleichzeitigem Ringschluß, wie sie im allgemeinen nach der "in situ"-Methode durchgeführt wird, wird gewöhnlich durch Herstellung der Diazoniumsalze (VII und VIII) unter Verwendung einer Mineralsäure mit geringer Nucleophilie, z.B. Schwefelsäure oder Phosphorsäure, erreicht. Unerwünschte Diazoniumverdrängungsreaktionen, die zu nichtcyclisierten Nebenprodukten führen, werden dadurch auf ein Minimum beschränkt. Zur Durchführung des Ringschlusses läßt man das Diazoniumsalz bei einer Temperatur von etwa 0 bis etwa 100°C sich zersetzen und cyclisieren, bis die Stickstoffentwicklung aufgehört hat, was auf eine praktisch vollständige Umsetzung hinweist. In manchen Fällen wird die Cyclisierung durch Zugabe von Kupferpulver oder von Metallsalzen, z.B. Cuprochlorid, Zinkchlorid und dergleichen oder durch Cyclisierung in einem alkalischen Reaktionsmedium begünstigt. Zu geeigneten Anilinderivaten (V und VI), die nach den oben beschriebenen Verfahrensweisen diazotiert und anschließend cyclisiert werden können, gehören beispielsweise die folgenden Verbindungen: 1-[1-(5-Chlor-2-hydroxyphenyl)-N-(o-aminophenyl)-formimidoyl]-4-methylpiperazin; 1-[1-(2-Amino-5-chlorphenyl)-

009829/1810

BAD ORIGINAL

N-(o-mercaptophenyl)formimidoyl]-4-methylpiperazin; 1-[1-(o-Aminophenyl)-N-(5-chlor-2-hydroxyphenyl)formimidoyl]-4-methylpiperazin, und 1-[1-(o-Hydroxyphenyl)-N-(o-aminophenyl)-formimidoyl]-4-methylpiperazin.

Die oben beschriebenen Cyclisierungsreaktionen lassen sich auch auf Zwischenprodukte mit einem 11-Substituenten (E) anwenden, die sich in die gewünschten 11-Amino-alkylamino- und 11-Piperazinoderivate ( $E = \begin{smallmatrix} R \\ | \\ -N-C_6H_4-Y \end{smallmatrix}$ ), überführen lassen. Diese Verfahrensweise liegt ebenfalls im Rahmen der Erfindung. Zu geeigneten Resten E, die zu einer solchen Umwandlung fähig sind, gehören beispielsweise Aminogruppen, Alkylaminogruppen, Dialkylaminogruppen oder Hydroxygruppen. Wenn E eine Hydroxygruppe bedeutet, wird das Zwischenprodukt im allgemeinen in der tautomeren 11(10 H)-One-Struktur geschrieben:



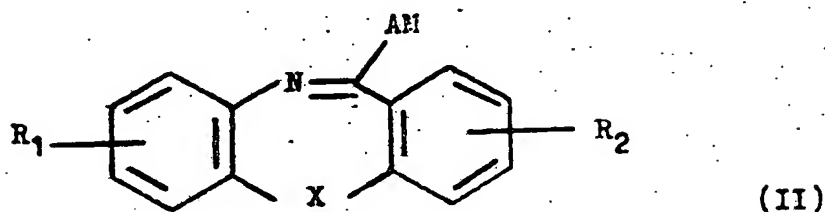
009829/1810

BAD ORIGINAL

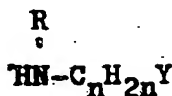
Die Erfindung umfaßt also auch die Synthese und Umwandlung dieser Derivate in ihren isomeren oder tautomeren Formen.

Nach einer weiteren Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird

(a) eine Verbindung der Formel



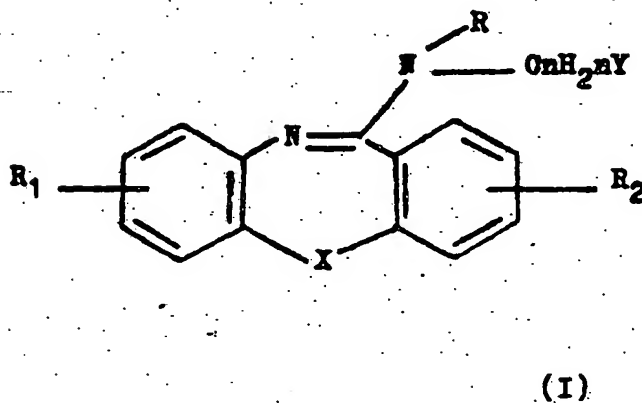
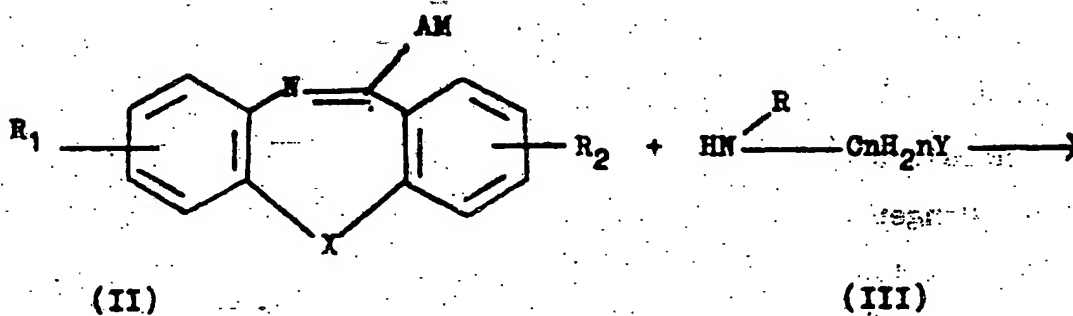
worin X wie oben definiert ist,  $R_1$  und  $R_2$  die oben definierten Gruppen oder in diese Gruppen überführbare Gruppen bedeuten und  $NH_2$  eine Aminogruppe, eine niedere Alkylaminogruppe oder eine niedere Dialkylaminogruppe bedeutet, mit einem Amin der Formel



worin R, n und Y wie oben definiert sind, umgesetzt und

(b) nach der Aminierung nötigenfalls, wenn einer der Reste  $R_1$  und  $R_2$  eine Aminogruppe bedeutet, diese in der nachstehend beschriebenen Weise in ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder in eine niedere Alkoxygruppe übergeführt.

Im einzelnen wird bei dieser Ausführungsform der Erfindung eine Transaminierung eines 11-Aminodibenz[b,f][1,4]oxazepins oder -thiazepins (II) mit einem Diaminreagens (III) nach folgendem Reaktionsschema durchgeführt:



009829/1810

worin R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, X, Y und n wie oben definiert sind und AM eine Aminogruppe, eine niedere Alkylaminogruppe oder eine niedere Dialkylaminogruppe bedeutet.

Die Reaktion wird im allgemeinen in Gegenwart eines Überschußes des Diaminreagens (III) durchgeführt, damit eine wirksame Transaminierung in einer angemessenen Zeitspanne gewährleistet ist. Diese Reaktion wird durch Additionssalze des 11-Aminodibenz[b,f][1,4]-oxazepins oder -thiazepins katalysiert, die im allgemeinen im Verhältnis von etwa 0,1 bis etwa 1,1 Mol-Äquivalenten angewandt werden. Man kann diese Salze zur Verwendung in der Transaminierungsreaktion getrennt herstellen, oder während der Reaktion in situ erzeugen. Geeignete Salze sind solche, die sich mit Säuren, wie zum Beispiel Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, bilden. Mineralsaure Salze der Diaminreagentien (III) in begrenzten Mengen sind ebenfalls geeignete Katalysatoren, da anzunehmen ist, daß sie in einer Austauschreaktion Salze der 11-Aminodibenz[b,f][1,4]oxazepine (II) erzeugen und damit das Transaminierungsverfahren erleichtern. Aus den gleichen Gründen sind auch Ammoniumhalogenide, z.B. Ammoniumchlorid, wirksame Katalysatoren für die gewünschte Transaminierung. Die Transaminierungsreaktionen werden im allgemeinen bei Temperaturen

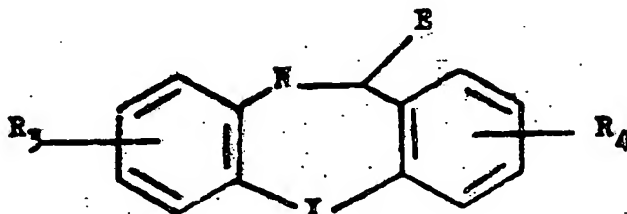
zwischen etwa 80 und etwa 220°C, und vorzugsweise bei einer Temperatur von etwa 125 - 175°C durchgeführt. Häufig führt man diese Reaktionen bei der Rückflusstemperatur des Diaminreagens (III) durch, das auch als Lösungsmittel dient. Die Zugabe anderer Lösungsmittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind, z.B. von niederen Alkanolen und niederen Alkanoläthern, beispielsweise von Äthanol, Butanol oder Diäthylenglycolmonoäthyläther, kann ebenfalls vorteilhaft sein. Wenn eine wirksame Transaminierung erfolgt ist, was gewöhnlich nach Erwärmen für etwa 2 bis etwa 48 Stunden der Fall ist, werden die gewünschten Produkte (I) im allgemeinen durch Verdampfen des Lösungsmittels und/oder des überschüssigen Diaminreagens (III) und anschließende Reinigung des als Rückstand verbleibenden Rohprodukts mit Hilfe allgemein bekannter Methoden gewonnen.

Zu den Azepinen, die als Ausgangsstoffe für das erfindungsgemäße Verfahren geeignet sind, gehören beispielsweise 11-Aminobenz[b,f][1,4]oxazepin, 11-Dimethylaminodibenz[b,f][1,4]oxazepin, 11-Äthylaminodibenz[b,f][1,4]oxazepin, 2-Chlor-11-dimethylaminodibenz[b,f][1,4]oxazepin, 11-Aminodibenz[b,f][1,4]thiaze-pin, 11-Äthylaminodibenz[b,f][1,4]thiapezin, 2-Methyl-11-dimethylaminodibenz[b,f][1,4]oxazepin und 11-Dimethylamino-8-methoxydibenz[b,f][1,4]oxazepin.

Aus den vorstehend genannten Dibenz[*b,f*][1,4]oxazepinen und -thiazepinen werden Verbindungen gemäß der Erfindung durch Umsetzung mit Aminen der folgenden Art erhalten: N,N'-Dimethyläthyldiamin; Äthanolamin; Äthyldiamin; N-Methyläthyldiamin; 2-Äthoxyäthylamin; N,N,N'-Trimethyläthyldiamin; N,N-Dimethylpropyldiamin; 1-(2-Aminoäthyl)-4-methylpiperazin; 1-(2-Aminoäthyl)-pyrrolidin; 1-(2-Aminoäthyl)-4-methylpiperidin; 4-(3-Aminopropyl)morpholin; Piperazin; N-Methyl-piperazin; N-Äthylpiperazin oder N-(2-Hydroxyäthyl)-piperazin.

Nach einer weiteren Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird

(a) eine Verbindung der Formel:



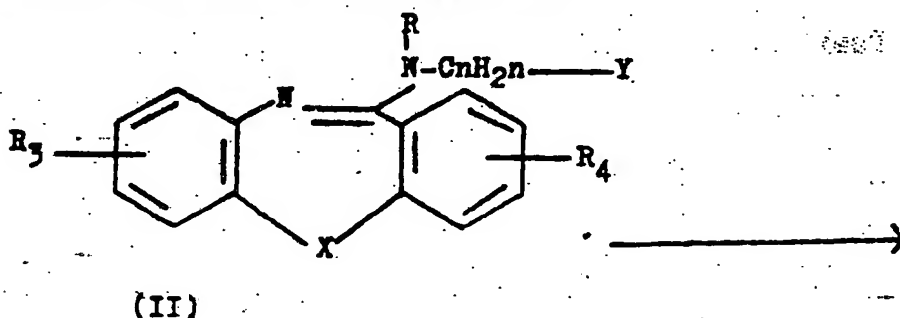
worin R die Gruppe  $\overset{\text{R}}{\underset{\text{N}}{\text{N}}}-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{Y}$  oder eine in diese Gruppe überführbare Gruppe bedeutet, R, n, X und Y wie oben definiert sind und R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> Wasserstoffatome, Halogenatome, niedere Alkylreste,

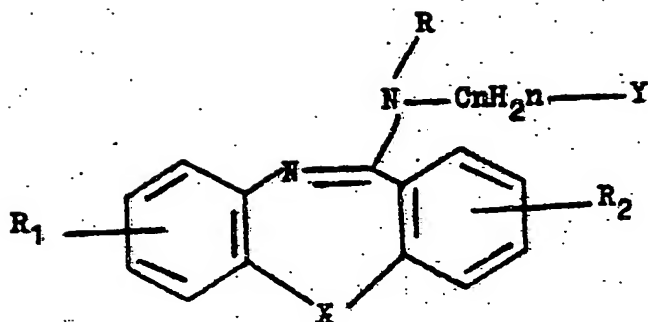


niedere Alkoxyreste, Trifluormethylreste oder Aminogruppen bedeuten, wobei wenigstens einer davon ein Aminorest ist, in Gegenwart einer Mineralsäure mit einem Alkalinitrit oder Erdalkalinitrit und anschließend mit einer Halogensäure, einem niederen Alkanol oder einem Reduktionsmittel behandelt, und

(b) nötigenfalls E vor oder nach dieser Behandlung in der oben beschriebenen Weise in die Gruppe  $\begin{matrix} R \\ | \\ N-C_nH_{2n}-Y \end{matrix}$  übergeführt.

Im einzelnen erfolgt bei dieser Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens eine Diazotierung von kernsubstituierten Amino-derivaten eines 11-tert.-Amino-dibenz[b,f][1,4]oxazepins oder -thiazepins (II) und anschließend eine Zersetzung der Diazoniumgruppe in Gegenwart einer Halogensäure, eines niederen Alkanols oder eines Reduktionsmittels unter Bildung von Verbindungen (I) nach dem folgenden Reaktionsschema:

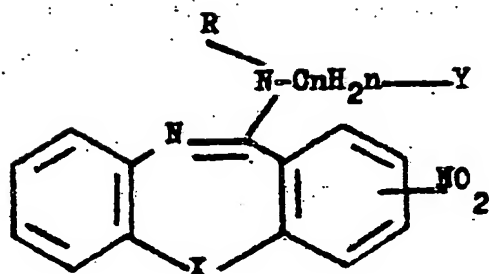




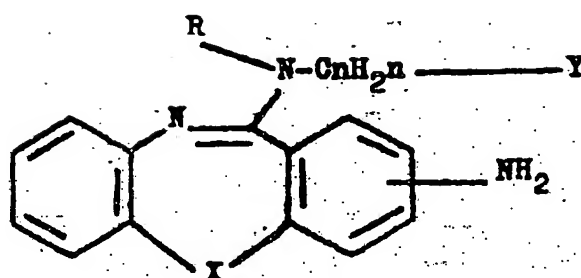
(I).

worin R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, X, Y und n wie oben definiert sind und R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> Wasserstoffatome, Halogenatome, niedere Alkylreste, niedere Alkoxyreste, Trifluormethylreste, Nitrogruppen oder Aminogruppen bedeuten, wobei wenigstens einer davon eine Amino- oder Nitrogruppe ist.

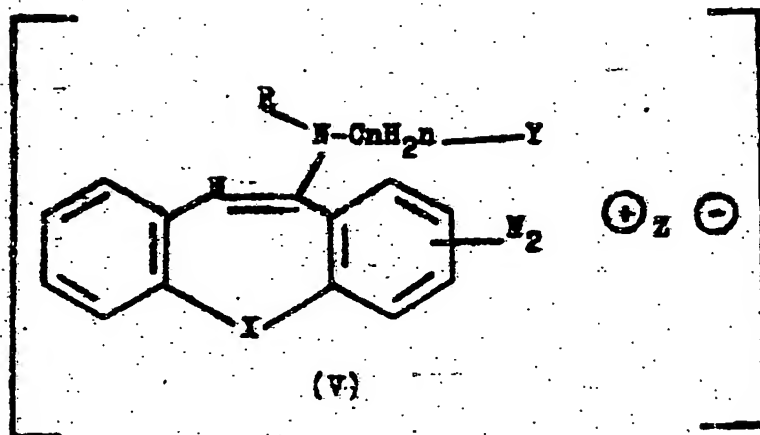
Eine bevorzugte Arbeitsweise/<sup>die</sup> bei dieser Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens angewandt wird, ist im folgenden Reaktionsschema dargestellt:



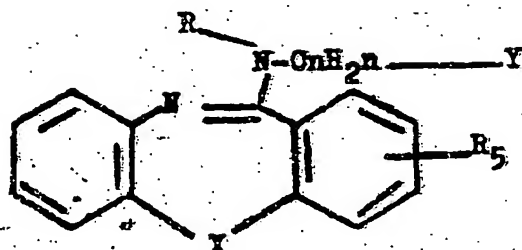
(III)

Reduktion  $\rightarrow$ 

(IV)

Diazotierung  $\rightarrow$ 

(V)

Verdrängung  $\rightarrow$ 

(I-A)

worin R, X, Y und n wie oben definiert sind, Z ein Anion einer Mineralsäure und R<sub>5</sub> Wasserstoff, Halogen oder eine niedrigere Alkoxygruppe bedeutet. Nach dieser Verfahrensweise wird ein kernsubstituiertes Nitroderivat eines 11-tert.-Aminodibenz[b,f][1,4]oxazepins oder -thiazepins<sup>(III)</sup> nach verschiedenen Methoden zu dem entsprechenden kernsubstituierten Aminoderivat (IV) reduziert. Zu geeigneten Methoden gehören beispielsweise katalytische Hydrierung in Gegenwart eines Metallkatalysators, Reduktion mit Hilfe eines Metalls, z.B. mit Zink oder Eisen, Reduktion mit einem Hydrid, z.B. Natriumborhydrid, und Reduktion mit anorganischen Reduktionsmitteln, z.B. mit Stannochlorid. Diese Reduktion wird im allgemeinen in einem Lösungsmittel bei einer Temperatur im Bereich von etwa 0 bis 100°C durchgeführt. Die erhaltenen kernsubstituierten Aminoderivate (IV) können nach allgemein bekannten Methoden isoliert und gereinigt werden, oder wahlweise nach der Herstellung ohne Isolierung oder Reinigung weiter in den Diazotierungs- und Verdrängungsreaktionen eingesetzt werden.

Die Diazotierung der kernsubstituierten Aminoderivate (IV) wird im allgemeinen in Gegenwart einer Mineralsäure (HZ) z. B. Halogenwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Fluorborssäure oder Phosphorsäure, durch Zugabe eines Alkali- oder Erdalkalinitrits durchgeführt. Diese Diazotierungen werden im allgemeinen in hydroxyllischen Lösungsmitteln, z.B. Wasser oder niederen Alkoholen, vorgenommen. Die Diazotierung kann aber auch durch Be-

009829/1810

BAD ORIGINAL

handlung eines mineral-sauren Salzes des kernsubstituierten Aminoderivats (IV) mit einem Alkyl-nitrit in Gegenwart eines niederen Alkanols erfolgen. Die Diazotierungen werden in einem Temperaturbereich von etwa  $-25^{\circ}\text{C}$  bis etwa  $+25^{\circ}\text{C}$  durchgeführt. Die nach diesen Verfahren erhaltenen Diazoniumsalze (V) sind im allgemeinen instabile und reaktive Zwischenprodukte. Sie werden daher gewöhnlich "in situ" umgesetzt, d.h. die Verdrängungsreaktion wird ohne Isolierung von Zwischenprodukten durchgeführt. In manchen Fällen ist jedoch die Isolierung eines Diazoniumsalzes (V), besonders in Gegenwart eines stabilisierenden Mittels, z.B. von Fluorboraten oder Stanni- und Cuprosalzen möglich und erwünscht. In diesen Fällen wird das Diazoniumsalz (V) nach der Diazotierungsreaktion isoliert und dann mit Hilfe der Verdrängungsreaktion weiter umgesetzt. Die Verdrängungsreaktion wird in Gegenwart einer Halogenwasserstoffsäure, eines niederen Alkanols oder eines Reduktionsmittels durchgeführt. Die Behandlung des Diazoniumsalzes (V) mit einer Halogensäure ergibt ein kernsubstituiertes Halogenderivat, (I-A,  $R_3$ -Halogen). Die Verdrängungsreaktion wird zweckmäßig durch Zugabe eines Metallkatalysators zu einer Lösung des Diazoniumsalzes, die die gewünschte Halogensäure enthält, durchgeführt. Zu geeigneten Katalysatoren gehören beispielsweise Cuprohalogenide, metallisches Kupfer, Eisen- und Cobalthalogenide. Diese Verdrängungsreaktionen werden im allgemeinen in einem wässrigen Lösungsmittel bei einer Temperatur im Bereich von 0 bis etwa  $100^{\circ}\text{C}$  durchgeführt, bis die

Stickstoffentwicklung aufgehört hat, was auf eine praktisch vollständige Umsetzung hinweist. Ferner wird die Bildung von Jodderivaten (I-A,  $R_5 = I$ ) häufig in Abwesenheit eines Metallkatalysators erreicht und Fluorderivate (I-A,  $R_5 = F$ ) können durch Erwärmen eines Diazoniumfluorborats erhalten werden.

Die Behandlung des Diazoniumsalzes (V) mit einem niederen Alkanol ergibt ein kernsubstituiertes Alkoxylderivat (I-A,  $R_5 =$  niederes Alkoxyl). Diese Verdrängungsreaktion wird im allgemeinen mit einem Diazoniumsalz durchgeführt, das unter Verwendung einer Mineralsäure mit geringer Nucleophilie, z.B. von Schwefelsäure, Phosphorsäure und dergleichen, hergestellt wurde. Diese Umwandlung wird entweder durch Herstellung des Diazoniumsalzes in einem niederen Alkanol oder durch Zugabe eines Überschusses an niederen Alkanol zu der Diazoniumlösung und anschließendes Erwärmen erreicht. Geeignet ist ein Temperaturbereich von etwa 25 bis etwa 125°C. Die Behandlung des Diazoniumsalzes (V) mit einem geeigneten Reduktionsmittel ergibt ein 11-tert.-Aminodibenz[*b,f*]6,4]oxysepin oder -thiaspin, das anstelle der kernsubstituierten Diazoniumgruppe ein Wasserstoffatom (I-A,  $R_5 = H$ ) enthält. Zu geeigneten Reduktionsmitteln gehören beispielsweise unterphosphorige Säure, niedere Alkanole, z.B. Äthanol, alkalischer Formaldehyd, Alkalistannite und dergleichen. Diese Verdrängungsreaktion wird zweckmäßig durch Zugabe des Reduktionsmittels zu einer wässri-

gen Lösung des Diazoniumsalzes durchgeführt. Der geeignete Temperaturbereich beträgt etwa 0 bis etwa 100°C. Bevorzugt wird ein Bereich von etwa 0 bis etwa 25°C, wobei man die Reaktionsmischung auf Zimmertemperatur kommen läßt, wenn die Reaktion fortschreitet und Stickstoff entwickelt wird.

Es sei darauf hingewiesen, daß sämtliche vorstehend beschriebenen Methoden zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) je nach Bedarf entweder einzeln oder in Kombination miteinander angewandt werden können, um das jeweils gewünschte Endprodukt zu erhalten. Beispielsweise kann man das Ausgangsmaterial zuerst cyclisieren und anschließend zur Einführung der Gruppe  $R_1NHCH_2H_{2n}Y$  in 11-Stellung mit einem Amin umsetzen. Dann kann man die Gruppen  $R_1$  und/oder  $R_2$  in die gewünschten Wasserstoff-, Halogen-, Alkyl-, Alkoxy- oder Trifluormethylsubstituenten überführen. Man kann aber auch die Reihenfolge dieser Stufen umkehren oder irgendeine dieser Stufen für sich allein durchführen, oder mit einem Teil der anderen Stufen kombinieren. Wie oben angegeben wurde, zeigen die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen insofern eine physiologische Wirkung auf das Zentralnervensystem, als sie hohe Aktivität als Tranquillizer bei nichttoxischen Dosen und in manchen Fällen Antidepressivaeigenschaften bei Dosierungswerten aufweisen, die weder offenkundige Stimulierung noch Depression erzeugen.

Eine geeignete Prüfung auf Tranquillizeraktivität besteht darin, die Verminderung spontaner motorischer Aktivität bei Tieren

009829/1810

BAD ORIGINAL

mit Hilfe eines Aktophotometers (eine photoelektrische Vorrichtung) zur quantitativen Messung der lokomotorischen Aktivität ) zu messen. Dabei werden abgestufte Dosen der erfindungsgemäß erhältlichen aktiven Verbindungen an Gruppen von Mäusen verabreicht, und es wird der wirksame Dosierungsbereich für eine signifikante Verminderung der motorischen Aktivität (ein Maß für Tranquilizerwirkung) im Vergleich zu Kontrollgruppen bestimmt.

Die Antidepressivaeigenschaften der erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen werden durch Messung ihrer Fähigkeit, einer bei Tieren durch Verabreichung von Tetrabenazinhexamat induzierten Depression entgegenzuwirken, nachgewiesen. Abgestufte Dosen der aktiven Verbindungen werden an Gruppen von Mäusen verabreicht. Anschließend wird eine Tetrabenazindosis gegeben, von der bekannt ist, daß sie das forschende und neugierige Verhalten normaler Mäuse beträchtlich herabsetzt. Die mit Antidepressiva behandelten Gruppen zeigen ein normales forschendes Verhalten, während die Kontrollgruppen und mit einem als Antidepressivum unwirksamen Mittel behandelte Gruppen dieses normale neugierige Verhalten nicht zeigen, sondern die allgemein bekannte Depression, wie sie durch Tetrabenazin induziert wird, aufweisen. Aus den mit verschiedenen Dosierungen erhaltenen Ergebnissen werden wirksame Dosierungsbereiche bestimmt. Die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen mit antidepressiver Aktivität zeigen ihre vorteilhaften Eigenschaften bei diesem Versuch bei

009829/1810

BAD ORIGINAL



Dosierungswerten, die nur geringe oder keine unerwünschten Reaktionen, z.B. Ataxie oder verminderte spontane motorische Aktivität ergeben.

Ferner zeigen einige der erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen andere wertvolle pharmazeutische Eigenschaften, z.B. anlagetische Aktivität.

Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhältlichen Verbindungen sind im allgemeinen weiße kristalline Feststoffe, die nur wenig löslich in Wasser, aber mäßig löslich in organischen Lösungsmitteln, z.B. Methanol oder Athanol, sind. Sie sind basische Stoffe, die gewöhnlich in wässrigen Mineralsäuren bei Zimmertemperatur löslich sind. Sie bilden praktisch unlösliche Säureadditionssalze, z.B. Hydrochloride, Sulfate, Phosphate, Citrate, Tartrate, Maleate oder Fumarate. Die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen können im allgemeinen in Form ihrer Salze oral oder parenteral verabreicht werden und sind wirksame Mittel für das zentrale Nervensystem, wenn sie auf diese Weise verabreicht werden. Für die orale Verabreichung können diese neuen Verbindungen mit den üblichen pharmazeutischen Zubereitungsmitteln vereinigt und beispielsweise in Form von Tabletten, Kapseln, Dragees, Flüssigkeiten zur Verabreichung in Form von Tropfen, Emulsionen, Suspensionen und Sirupen oder in Schokolade, Süßigkeiten oder Kaugummi angewandt werden. Sie können auch in wässrigen Lösungen

für parenterale Injektionen angewandt werden.

Die folgenden Beispiele erläutern im einzelnen die Herstellung beispielhafter 11-tert.-Aminodibenz[b,f][1,4]oxazepine und -thiazepine nach jeder der oben beschriebenen Methoden.

Beispiel 1

Herstellung von 2-Trifluormethyl-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-  
dibenz[b,f][1,4]oxazepin

Eine Mischung aus 9,0 g 2-Chlor-5-trifluormethylbenzoesäure und 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird mit einer Lösung von 7,9 g Carbonyldiimidazol in 80 ml Tetrahydrofuran behandelt. Die Lösung wird etwa 1/2 Stunde unter Rückfluß gehalten, bis keine Entwicklung von Kohlendioxyd mehr wahrgenommen werden kann, und dann mit 4,36 g o-Aminophenol versetzt. Man hält die Mischung etwa weitere 15 Minuten unter Rückfluß, und entfernt dann das Lösungsmittel durch Destillation. Den Rückstand löst man in 80 ml in Natriumhydroxyd, behandelt die Lösung mit Aktivkohle und filtriert. Durch Zugabe einer gesättigten Ammoniumchloridlösung zu dem Filtrat wird rohes 2-Chlor-2'-hydroxy-5-trifluormethylbenzanilid abgeschieden, das mit 0,5N Salzsäure und Wasser gewaschen und dann getrocknet wird. Das Rohprodukt schmilzt bei 112 bis 113°C.

009829/1810

EAD ORIGINAL

Eine Suspension von 6,4 g Phosphorpentachlorid in 20 ml Benzol wird mit 6,5 g des vorstehend beschriebenen Benzanilids versetzt und 5 Minuten unter Rückfluß erwärmt, um die Chlorwasserstoffentwicklung zu vervollständigen. Dann versetzt man die Lösung vorsichtig mit 4 g N-Methylpiperazin, das mit 40 ml Toluol verdünnt ist, und hält die Mischung 1 Stunde unter Rückfluß. Die Mischung wird abgekühlt und mit 50 ml 1n Salzsäure extrahiert. Die wässrige Schicht wird mit konzentriertem Ammoniumhydroxyd alkalisch gemacht, zur Entfernung von ausgefallenen Stoffen abfiltriert und etwa 1 Tag lang mit Methylenchlorid kontinuierlich extrahiert. Man entfernt das Methylenchlorid durch Destillation und trocknet den Rückstand zur Entfernung von Feuchtigkeit und überschüssigem Methylpiperazin bei 56°C im Vakuum gründlich über Phosphorpentoxyd. Das so erhaltene 1-[1-(6-Chlor-d,d,d-trifluor-m-tolyl)-N-(o-hydroxyphenyl)formimidoyl]-4-methylpiperazin wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

3,3 g des oben beschriebenen Piperazinderivats werden mit 1,1 g wasserfreiem Kaliumcarbonat, 0,3 g Kupferpulver und 8 ml Dimethylacetamid versetzt. Die Mischung wird mit Hilfe eines Trockenschlammröhrs und einer Stickstoffatmosphäre geschützt und dann etwa eine Stunde unter Rühren auf 180°C erwärmt. Man kühlt die dunkle Mischung ab, verdünnt mit 80 ml Wasser und 20 ml Äther und filtriert. Nach Abtrennen des Äthers wird die wässrige Schicht zweimal mit je 20 ml Äther gewaschen. Die Ätherextrakte werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Aus dem

Rückstand wird das Produkt 2-Trifluormethyl-11-(4-methyl-1-piperazinyl)dibenz[b,f][1,4]oxazepin chromatographisch isoliert.

### Beispiel 2

#### Herstellung von 2-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f][1,4]oxazepin

Die Arbeitsweise von Beispiel 1 wird mit der Ausnahme wiederholt, daß eine äquivalente Menge 5-Chlor-2-nitrobenzoesäure anstelle von 2-Chlor-5-trifluormethylbenzoesäure verwendet wird, wodurch man in zwei Stufen 1-[1-(5-Chlor-2-nitrophenyl)-N-(o-hydroxyphenyl)formimidoyl]-4-methylpiperazin erhält. Eine Lösung von etwa 7,8 g dieses Piperazins, 3,8 g Kaliumcarbonat und 0,6 g Kupferpulver in 75 ml Dimethylformamid wird unter Rückfluß erwärmt, bis das Kaliumcarbonat verbraucht ist, d.h. etwa zwei Tage. Die Mischung wird abgekühlt, filtriert und zur Trockne eingedunstet. Den Rückstand nimmt man in etwa 50 ml Hexan auf, filtriert von unlöslichen Stoffen ab und wäscht mit 20 ml in Natriumhydroxyd und mit Wasser. Das 2-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)dibenz[b,f][1,4]oxazepin wird durch Chromatographie an Aluminiumoxyd oder Kieselsäuregel isoliert. Nach Umkristallisieren aus Hexan schmilzt es bei 108 - 111°C.

Beispiel 3Herstellung von 2-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz-  
[b,f][1,4]oxazepin

Eine Lösung von 13,8 g 5-Chlorallylsäure in 10 ml Diäthylenglycoldimethyläther unter Stickstoff wird mit einer Lösung von 14,4 g 96 % igem Carbonyldiimidazol in 80 ml heißem Diäthylenglycoldimethyläther versetzt. Die Mischung wird auf etwa 100°C erwärmt, bis die Kohlendioxidentwicklung beendet ist (etwa 1/2 Stunde). Die Lösung wird mit 11 g o-Nitroanilin versetzt und auf einem Dampfbad 7 Tage lang erwärmt. Dann engt man die Mischung unter vermindertem Druck zur Trockne ein und versetzt den Rückstand mit jeweils 160 ml Wasser und 1n Kaliumhydroxyd. Die erhaltene Lösung wird mit Äther gewaschen und mit 19 g Ammoniumchlorid behandelt, wodurch orangefarbenes 5-Chlor-2-hydroxy-2'-nitrobenzanilid ausfällt. Nach Umkristallisieren aus Benzol/Hexan oder Methanol/Wasser schmilzt dieses Produkt bei 167 bis 170°C mit vorhergehendem Sintern oder teilweisem Schmelzen bei etwa 150 bis 157°C.

Das vorstehend erhaltene Benzanilid wird nach der oben in Beispiel 2 für das Isomere beschriebenen Arbeitsweise in 1-[1-(5-Chlor-2-hydroxyphenyl)-N-(o-nitrophenyl)-formimidoyl]-4-methylpiperazin übergeführt. Dieses Produkt wird durch Zugabe in einer Menge von 10 Millimol zu einer siedenden Mischung

aus 10 ml Äthanol, 2ml Wasser, 4 g Zinkstaub und 1 g Calciumchlorid reduziert. Die Mischung wird eine Stunde lang erwärmt, von nichtumgesetztem Zink abfiltriert und mit weiteren 10 ml Äthanol verdünnt, die vorher zum Waschen des Zinks verwendet worden waren. Die methanolische Lösung wird mit Schwefelwasserstoffgas gesättigt, erneut mit Hilfe von Diatomeenerde filtriert und eingeeengt. Der Rückstand enthält 1-[1-(5-Chlor-2-hydroxyphenyl)-N-(o-aminophenyl)formimidoyl]-4-methylpiperazin, das für die folgende Cyclisierungsstufe rein genug ist. Es kann gegebenenfalls durch Auflösen in verdünntem Natriumhydroxyd und erneute Abscheidung mit gesättigtem Ammoniumchlorid gereinigt werden.

Eine Lösung von 3,4 g 1-[1-(5-Chlor-2-hydroxyphenyl)-N-(o-aminophenyl)formimidoyl]-4-methylpiperazin in 0,15n Schwefelsäure wird auf 0 bis 5°C gekühlt und mit 0,73 g 95 %-igem Natriumnitrit behandelt. Die Lösung wird bei Zimmertemperatur gerührt, bis kein Stickstoff mehr entwickelt wird. Die Zersetzung des als Zwischenprodukt gebildeten Diazoniumsalzes kann durch Erwärmen oder durch Zugabe von Kupferpulver oder Cuprooxyd beschleunigt werden. Man filtriert die erhaltene Mischung, wäscht das Filtrat mit Äther und behandelt es mit 30 ml Natriumhydroxyd und konzentriertem Ammoniumhydroxyd, um gegebenenfalls vorhandene Kupfersalze zu lösen. Das abgeschiedene Produkt wird abgetrennt, und chromatographisch gereinigt. Das erhaltene 2-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)di-

benz[b,f][1,4]oxazepin schmilzt nach Umkristallisieren aus Hexan bei 108 bis 111°C.

#### Beispiel 4

##### Herstellung von 11-(4-Methyl-1-piperazinyl)dibenz-

##### [b,f][1,4]oxazepin

Die Verbindung 1-[N-(o-Hydroxyphenyl)-1-(o-nitrophenyl)formimidoyl]-4-methylpiperazin wird nach der in Beispiel 2 beschriebenen Arbeitsweise cyclisiert. Das so erhaltene 11-(4-Methyl-1-piperazinyl)dibenz[b,f][1,4]oxazepin wird dann isoliert und gereinigt. Nach Umkristallisieren aus Petroläther schmilzt die Verbindung bei 97 - 98°C.

#### Beispiel 5

##### Herstellung von 2-Brom-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz-

##### [b,f][1,4]oxazepin

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 3 wird 1-[N-(o-Aminophenyl)-1-(5-brom-2-hydroxyphenyl)-formimidoyl]-4-methylpiperazin diazotiert und das erhaltene Diazoniumsalz zersetzt, wobei durch Cyclisierung 2-Brom-11-(4-methyl-1-piperazinyl)dibenz[b,f][1,4]oxazepin gebildet wird.

- 31 -

Beispiel 6Herstellung von 2-Fluor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz-[b,f] [1,4]oxazepin

Durch Cyclisieren von 1-[1-(5-Fluor-2-nitro) N-(o-hydroxy-phenyl)formimidoyl]-4-methylpiperazin nach der in Beispiel 2 beschriebenen Arbeitsweise wird das Produkt 2-Fluor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz-[b,f] [1,4]-oxazepin erhalten. Das Fumarat dieser Verbindung schmilzt nach Umkristallisieren aus Isopropanol bei 204 - 205°C.

Beispiel 7Herstellung von 2,8-Dichlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz-[b,f] [1,4]oxazepin

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 1 wird aus 1-[1-(5-Chlor-2-hydroxyphenyl) N-(2,5-dichlorphenyl)formimidoyl]-4-methylpiperazin durch Cyclisieren 2,8-Dichlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz-[b,f] [1,4]oxazepin erhalten.

009829/1810

BAD ORIGINAL



- 32 -

Beispiel 8Herstellung von 3-Trifluormethyl-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-  
dibenz[b,f][1,4]thiazepin

Aus 1-[1-(o-Mercaptophenyl)-N-(d, d, d-trifluor-6-chlor-m-tolyl)formimidoyl]-4-methylpiperazin wird nach der Arbeitsweise von Beispiel 1 durch Cyclisieren 3-Trifluormethyl-11-(4-methyl-1-piperazinyl)dibenz[b,f][1,4]thiazepin erhalten.

Beispiel 9Herstellung von 11-(4-Methyl-1-piperazinyl)dibenz[b,f]-  
[1,4]thiazepin

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 1 wird aus 1-[N-(o-Bromphenyl)-1-(o-mercaptophenyl)formimidoyl]-4-methylpiperazin durch Cyclisieren 11-(4-Methyl-1-piperazinyl)dibenz[b,f][1,4]-thiazepin erhalten.

Beispiel 10Herstellung von 2-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)dibenz-  
[b,f][1,4]thiazepin

1-[1-(2,5-Dichlorphenyl)-N-(o-mercaptophenyl)-formimidoyl]-4-methylpiperazin wird nach der Arbeitsweise von Beispiel 1 cyclisiert, wodurch als Produkt 2-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)dibenz[b,f][1,4]thiazepin erhalten wird.

Beispiel 11Herstellung von 2-Chlor-11-[4-(2-hydroxyäthyl)-1-piperazinyl]-  
dibenz[b,f][1,4]thiazepin

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 1 wird aus 1-[1-(2,5-Dichlorphenyl)-N-(o-mercaptophenyl)-formimidoyl]-4-(2-hydroxyäthyl)piperazin durch Cyclisieren 2-Chlor-11-[4-(2-hydroxyäthyl)-1-piperazinyl]dibenz[b,f][1,4]thiazepin hergestellt.

Beispiel 12Herstellung von 2-Methoxy-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz-  
[b,f][1,4]oxazepin

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 3 wird 1-[N-(o-Aminophenyl)-1-(2-hydroxy-5-methoxyphenyl)formimidoyl]-4-methylpiperazin diazotiert und das erhaltene Diazoniumsalz zer-  
setzt, wobei durch Cyclisierung 2-Methoxy-11-(4-methyl-1-piperazinyl)dibenz[b,f][1,4]oxazepin entsteht.

Beispiel 13Herstellung von 2-Methoxy-11-[methyl(2-morpholinoäthyl)-  
amino]dibenz[b,f][1,4]oxazepin

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 3 wird N'-(o-Aminophenyl)-2-hydroxy-5-methoxy-N-methyl-N-(2-morpholinoäthyl)benzamidin durch Diazotierung in das Diazoniumsalz übergeführt, woraus

durch Zersetzung und Cyclisierung 2-Methoxy-11-[methyl-(2-morpholinoäthyl)amino]dibenz[b,f][1,4]oxazepin hergestellt wird.

#### Beispiel 14

Herstellung von 2-Brom-11-[methyl(3-dimethylamino-2-propyl)-amino]dibenz[b,f][1,4]oxazepin

Die Verbindung 5-Brom-N-(3-dimethylamino-2-propyl)-N-methyl-N'-(o-hydroxyphenyl)-2-nitrobenzamidin wird nach der in Beispiel 2 beschriebenen Methode cyclisiert. Das erhaltene 2-Brom-11-[methyl(3-dimethylamino-2-propyl)amino]dibenz[b,f][1,4]-oxazepin wird isoliert und gereinigt.

#### Beispiel 15

Herstellung von 11-[Methyl(2-piperidinoäthyl)amino]dibenz[b,f][1,4]oxazepin

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 1 wird 2-Chlor-N'-(o-hydroxyphenyl)-N-methyl-N-(2-piperidinoäthyl)benzamidin zu 11-[Methyl(2-piperidinoäthyl)amino]dibenz[b,f][1,4]-oxazepin cyclisiert.

Beispiel 16Herstellung von 2-Chlordibenz[b,f][1,4]thiazepin-11(10H)-on

Das Kondensationsverfahren von Beispiel 1 wird unter Verwendung von 2,5-Dichlorbenzoesäure anstelle von 2-Chlor-5-Trifluormethylbenzoesäure und mit o-Aminothiophenol anstelle von o-Aminophenyl wiederholt. Das als Produkt erhaltene 2,5-Dichlor-2'-mercaptobenzanilid wird dann zu 2-Chlordibenz[b,f][1,4]thiazepin-11(10H)-on cyclisiert.

Beispiel 17Herstellung von 2-Chlordibenz[b,f][1,4]oxazepin-11-(10H)-on

Nach der allgemeinen Arbeitsweise von Beispiel 16 wird durch Cyclisierung von 2,5-Dichlor-2'-hydroxybenzanilid als Produkt, 2-Chlordibenz[b,f][1,4]-oxazepin-11(10H)-on erhalten. Nach Umkristallisieren aus Äthylacetat schmilzt das Produkt bei 245-246°C.

Beispiel 18Herstellung von 2-Trifluormethyl-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f][1,4]oxazepin

Eine Mischung aus 3,1 g 2-Chlor-2'-hydroxy-5-trifluormethylbenzanilid, das wie in Beispiel 1 hergestellt wurde, 0,38 g Kaliumcarbonat und 10 ml Dimethylacetamid wird in einem Ölbad 40 Minuten lang auf 170°C erwärmt und dann abgekühlt. Die

008829/1810

BAD ORIGINAL

Mischung wird mit 50 ml Wasser und 20 ml 1n Natriumhydroxyd verdünnt, abgekühlt und filtriert, wodurch man 2-Trifluormethyl-dibenz [b,f] [1,4]oxazepin-11(10H)-on vom P. 208 - 209°C erhält. Nach Sublimieren im Vakuum schmilzt die Substanz bei 213 - 214°C.

Eine Suspension aus 1,7 g des vorstehend beschriebenen Lactam-11-ons, 2,02 g Phosphorpentachlorid und 14 ml Toluol wird kurz erwärmt, um die Entwicklung des gebildeten Chlorwasserstoffs zu vervollständigen. Die erhaltene Lösung wird abgekühlt, mit 1,4 g N-Methylpiperazin versetzt und 1 Stunde unter Rückfluß erwärmt. Die gekühlte Suspension extrahiert man viermal mit je 14 ml 1n Salzsäure und macht die vereinigten wässrigen Extrakte mit Natriumhydroxyd alkalisch. Die freigesetzte Base wird an Kiesel säure gel chromatographiert und das niedrig schmelzende Produkt wird mit einer Lösung von Fumarsäure in Äthylacetat in 2-Trifluormethyl-11-(4-methyl-1-piperazinyldibenz [b,f] [1,4]oxazepin-fumarat übergeführt, das nach Umkristallisieren aus Isopropanol einen P. von 215 - 216°C aufweist.

#### Beispiel - 19

#### Herstellung von 2-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyldibenz- [b,f] [1,4]oxazepin

2-Chlor-2'-hydroxy-5-nitrobenzimid, das wie in dem nachstehenden Beispiel 41 hergestellt wurde, wird mit Phosphorpentachlorid in wasserfreiem Benzol behandelt. Die Mischung

wird unter Rückfluß erwärmt, bis sie homogen wird, und mit einem Überschuß an N-Methylpiperazin versetzt. Das Erwärmen unter Rückfluß wird fortgesetzt, bis die Reaktion praktisch vollständig ist. Man erhält, 1-[1-(2-Chlor-5-nitrophenyl)-N-(o-hydroxyphenyl)formimidoyl]-4-methylpiperazin. Dieses Zwischenprodukt wird durch Erwärmen in Dimethylacetamid mit wasserfreiem Kaliumcarbonat und Kupferpulver zu 2-Nitro-11-(4-methyl-1-piperazinyl)dibenz[b,f][1,4]oxazepin cyclisiert.

Eine Lösung von 0,35 g des so erhaltenen rohen 2-Nitro-11-(4-methyl-1-piperazinyl)dibenz[b,f][1,4]oxazepins in 10 ml 0,3n Salzsäure wird bei Atmosphärendruck über 3 mg Platinoxid hydriert. Die Reduktion erfordert etwa 3 Stunden, wenn sie unter gelindem Erwärmen mit Hilfe der magnetischen Rührvorrichtung durchgeführt wird. Wenn kein Wasserstoff mehr absorbiert wird, wird die Lösung mit etwas Aktivkohle behandelt und filtriert. Die erhaltene blaßgelbe Lösung enthält 2-Amino-11-(4-methyl-1-piperazinyl)dibenz[b,f][1,4]oxazepin und wird ohne Isolierung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Die Lösung wird auf 0 - 5°C gekühlt und mit 52 mg festem 95 %igem Natriumnitrit und 1 ml konzentrierter Salzsäure behandelt. Die Lösung wird mit einer eiskalten Lösung von 90 mg Cuprochlorid in 1 ml konzentrierter Salzsäure behandelt und dann bei Zimmertemperatur gerührt, um die allmähliche

009829/1810

BAD ORIGINAL

Entwicklung von Stickstoffgas zu vervollständigen. Die Lösung wird auf 60°C erwärmt, um eine vollständige Umsetzung zu gewährleisten, und dann abgekühlt und mit Äther gewaschen. Man gibt 5 ml konzentriertes Ammoniumhydroxyd und 15 ml Hexan zu und filtriert die gesamte Mischung vor Abtrennung der organischen Phase. Die Hexanlösung wird an Aluminiumoxyd chromatographiert. Aus dem Eluat wird 2-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)dibenz [b,f] [1,4]-oxazepin isoliert, das nach Umkristallisieren aus Hexan bei 108 - 111°C schmilzt.

#### Beispiel 20

#### Herstellung von 11-[Methyl(2-methylaminoäthyl)amino]-dibenz-[b,f] [1,4]oxazepin-dihydrochlorid

Eine Mischung aus 3 g 11-Aminodibenz [b,f] [1,4]oxazepin, 1 g Ammoniumchlorid und 10 ml N,N'-Dimethyläthylendiamin wird etwa 48 Stunden auf dem Dampfbad erwärmt. Dann erwärmt man die Mischung unter vermindertem Druck und entfernt das überschüssige Diamin durch Destillation. Der erhaltene Rückstand, der das Rohprodukt enthält, wird in 100 ml kalter, 10 %-iger Salzsäure gelöst und die saure Lösung wird zur Entfernung von Verunreinigungen mit Äther extrahiert. Bei Neutralisation der wässrigen Schicht durch Zugabe von kalter 10 %-iger Natriumhydroxydlösung scheidet sich das Rohprodukt ab. Die Mischung wird mit Äther extrahiert und die Ätherextrakte werden

über Natriumhydroxydplättchen getrocknet und eingeengt. Das erhaltene Öl wird durch Verteilungschromatographie an Diatomenerde gereinigt, als Öl gewonnen, in Äther gelöst, über Kaliumhydroxydplättchen getrocknet, abfiltriert und mit wasserfreiem Chlorwasserstoff behandelt. Man erhält 1,4 g 11-[Methyl(2-methylaminoäthyl)amino]dibenz[b,f][1,4]-oxazepin-dihydrochlorid vom P. 220 - 225°C.

#### Beispiel 21

#### Herstellung von 11-(4-Methyl-1-piperazinyl)dibenz[b,f][1,4]-oxazepin

Eine Mischung aus 11-Dimethylaminodibenz[b,f][1,4]oxazepin, 1,2 g Ammoniumchlorid und 25 ml 1-Methylpiperazin wird in einem Autoklaven 24 Stunden lang auf 175°C erwärmt. Man versetzt die Reaktionsmischung mit 100 ml Methanol und dampft die erhaltene Lösung zu einem öligen Rückstand ein, der das Rohprodukt enthält. Diese Mischung wird in 100 ml Wasser aufgenommen, mit kalter in Salzsäure angesäuert und zur Entfernung von ausgefallenen Feststoffen filtriert. Das saure Filtrat wird mit konzentrierter Ammoniumhydroxydlösung versetzt, bis die Mischung alkalisch bleibt. Man extrahiert die wässrige Suspension mit Äther, trocknet die Ätherextrakte über Kaliumhydroxydplättchen und dampft ein. Der erhaltene ölige Rückstand wird nach der oben beschriebenen Arbeitsweise gereinigt. Das Produkt wird in wässriger Salzsäure gelöst und nach Abfiltrieren wieder mit Ammonium-



hydroxyd abgeschieden. Dabei werden 1,9 g Produkt als halbfester Rückstand nach Verdampfen der getrockneten Ätherextrakte erhalten. Nach weiterer Reinigung durch Chromatographie an Kieselsäuregel und anschließende Umkristallisation aus Petroläther gewinnt man 11-(4-Methyl-1-piperazinyl)dibenz[b,f][1,4]oxazepin vom F. 97 - 98°C.

#### Beispiel 22

##### Herstellung von 2-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f][1,4]oxazepin

Nach der allgemeinen Arbeitsweise von Beispiel 21 wird eine Mischung aus 2-Chlor-11-dimethylaminodibenz[b,f][1,4]oxazepinhydrochlorid und einem Überschuß an 1-Methylpiperazin in einem Autoklaven etwa 24 Stunden auf 175°C erwärmt und das Rohprodukt wird isoliert. Nach Reinigung und Umkristallisieren aus Petroläther erhält man 2-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f][1,4]oxazepin vom F. 108 - 110°C.

#### Beispiel 23

##### Herstellung von 11-Aminodibenz[b,f][1,4]oxazepin

Eine mit Eis gekühlte und gegen Feuchtigkeit geschützte Suspension von 2,8 g Phosphorpentachlorid in 15 ml Acetylchlorid wird vorsichtig mit 2,1 g Xanthoxim versetzt. Die Mischung wird unter Rühren über Nacht auf Zimmertemperatur erwärmen ge-

lassen. Durch Einengen der Lösung erhält man 11-Chlordibenz-[b,f][1,4]oxazepin als Feststoff, der für eine Isolierung und Reinigung zu instabil ist. Spuren von Phosphoroxychlorid und Acetylchlorid werden durch Zugabe von etwa 40 ml Benzol und erneute Destillation unter vermindertem Druck entfernt.

Das frisch hergestellte 11-Chlordibenz-[b,f][1,4]oxazepin wird in 20 ml Benzol gelöst, und zu 70 ml Äthanol, das vorher bei 0°C mit Ammoniak gesättigt wurde, gegeben. Die Mischung wird 3 Tage bei 0 - 5°C gehalten und dann eingengt. Man löst den Rückstand in 20 ml kalter 10 %-iger Salzsäure und trennt 2,1 g des unlöslichen Hydrochlorids ab. Nach Umkristallisieren aus Äthanol und Isopropanol schmilzt das Hydrochlorid bei 139 - 241°C.

11-Aminodibenz-[b,f][1,4]oxazepin-Base vom F. 198 - 200°C wird durch Behandlung einer Mischung des Hydrochlorids und wässriger Säure mit 10 %-iger Natriumhydroxydlösung, anschließende Extraktion mit Benzol und Eindampfen der getrockneten Extrakte erhalten.

#### Beispiel 24

#### Herstellung von 11-Dimethylaminodibenz-[b,f][1,4]oxazepin

Eine Mischung aus 75 g o-Phenoxyanilin, 50 g Dimethylcarbamylchlorid und 75 g Dimethylanilin in 150 ml wasserfreiem Benzol wird bei Zimmertemperatur etwa 20 Stunden lang reagieren gelassen und dann etwa 3 Stunden auf dem Dampfbad erwärmt. Die

gekühlte Reaktionsmischung säuert man mit 10 ml konzentrierter Salzsäure an, und gibt 200 ml Wasser zu. Die Benzolschicht wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und mit 300 ml Petroläther versetzt. Nach Abkühlen auf etwa 0°C und abfiltrieren werden 55 g 1,1-Dimethyl-3-(o-phenoxyphenyl)-harnstoff vom F. 120 - 121°C erhalten.

Eine Mischung aus 26 g 1,1-Dimethyl-3-(o-phenoxyphenyl)-harnstoff, 25 g Phosphorpentoxyd und 30 ml Phosphoroxychlorid wird etwa 6 Stunden unter Rückfluß erwärmt und über Nacht abkühlen gelassen. Die Mischung wird unter vermindertem Druck durch Erwärmen auf 60 - 80°C eingedampft. Man versetzt den gummiartigen Rückstand mit 200 ml Chloroform und 200 g Eis und macht die Mischung mit 3n wässrigem Natriumhydroxyd alkalisch. Die Chloroformschicht wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird in 400 ml Äther gelöst und mit einem Überschuß an wasserfreiem Chlornasserstoff behandelt. Das in Form des HCl-Salzes abgeschiedene Produkt wird gesammelt, in 300 ml Wasser gelöst und mit konzentriertem, wässrigem Ammoniumhydroxyd versetzt, bis die Mischung alkalisch bleibt. Die erhaltene Suspension extrahiert man mit Äther, trennt die Ätherschicht ab, trocknet über Kaliumhydroxyd und dampft zu einem festen Rückstand ein. Dieser Rückstand wird in 100 ml Chloroform gelöst und mit 100 ml verdünnter Salzsäure extrahiert. Die wässrige saure Schicht wird abgetrennt, mit 3n wässrigem Natriumhydroxyd behandelt, bis

die Mischung alkalisch bleibt, und mit Äther extrahiert. Nach Abtrennen der Ätherschicht, Trocknen über Kaliumhydroxyd und Verdampfen des Lösungsmittels wird das gewünschte Produkt 2-Dimethylaminodibenz[b,f][1,4]oxazepin als weißer Feststoff vom F. 111-113°C erhalten.

#### Beispiel 25

#### Herstellung von 2-Chlor-1-(dimethylaminodibenz[b,f][1,4]oxazepin

Eine Mischung aus 35 g p-Chlorphenoxyanilin, 30 g N,N-Dimethylanilin und 20 g Dimethylcarbonylchlorid in 100 ml wasserfreiem Benzol wird etwa 1 Tag unter Rückfluß erwärmt, abgekühlt und mit 150 ml 4n Salzsäure gewaschen. Die organische Schicht wird zu einer Mischung aus Fest- und Flüssigstoffen eingeengt, die mit 200 ml Petroläther verrieben und zur Entfernung einer hochschmelzenden Verunreinigung filtriert wird. Nach Trocknen der Petrolätherlösung über Kaliumcarbonat und Eindampfen wird öliges 1-[o(p-Chlorphenoxy)phenyl]-3,3-dimethylharnstoff erhalten, der für die Cyclisierung geeignet ist.

Eine Mischung aus 10 g des vorstehenden Harnstoffderivats, 20 g Phosphorpentoxyd und 40 ml Phosphoroxychlorid wird etwa

009829/1810

BAD ORIGINAL

1 Tag unter Rückfluß erwärmt und dann vorsichtig mit einer Mischung aus jeweils 50 ml Chloroform und Äthanol behandelt. Die Mischung wird eingeeengt, bei 0°C mit konzentriertem Ammoniumhydroxyd versetzt und mit 200 ml Äther extrahiert. Man extrahiert die Ätherschicht mit 100 ml 6n Salzsäure und trennt die wässrige Schicht ab. Die Lösung, die das gewünschte Produkt enthält, wird mit Äther überschichtet und mit konzentriertem Ammoniumhydroxyd alkalisch gemacht. Die abgetrennte Ätherschicht wird über Kaliumhydroxydplättchen getrocknet, abfiltriert und mit wasserfreiem Chlorwasserstoff behandelt, wodurch man 2-Chlor-11-dimethylaminodibenz[b,f][1,4]oxazepinhydrochlorid vom F. 243 - 246°C (Zers.) erhält, der nach Umkristallisieren aus Aceton nicht verändert ist.

#### Beispiel 26

##### Herstellung von 2-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz- [b,f][1,4]thiazepin

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 20 wird 2-Chlor-11-amino-dibenz[b,f][1,4]thiazepin mit einem Überschuß von N-Methyl-piperazin erwärmt, wodurch man als Produkt 2-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)dibenz[b,f][1,4]thiazepin erhält. Die Base schmilzt nach Umkristallisieren aus Petroläther bei 93°C.

009829/1810

BAD ORIGINAL

- 45 -

Beispiel 27Herstellung von 11-(4-Methyl-1-piperazinyldibenz[b,f][1,4]-thiazepin

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 21 wird durch Erwärmen von 11-Aminodibenz[b,f][1,4]thiazepin mit einem Überschuß von N-Methylpiperazin 11-(4-Methyl-1-piperazinyldibenz[b,f][1,4]thiazepin hergestellt.

Beispiel 28Herstellung von 2-Chlor-11-(1-piperazinyldibenz[b,f][1,4]-thiazepin

Wenn man nach der Arbeitsweise von Beispiel 20 2-Chlor-11-aminodibenz[b,f][1,4]thiazepin mit einem Überschuß von Piperazin erwärmt, erhält man als Produkt 2-Chlor-11-(1-piperazinyldibenz[b,f][1,4]thiazepin, das nach Umkristallisieren aus Benzol/Hexan bei 127 - 133°C schmilzt, das Dichlorid schmilzt bei 218°C.

Beispiel 29Herstellung von 2-Chlor-11-[4-(2-hydroxyäthyl)-1-piperazinyldibenz[b,f][1,4]thiazepin

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 20 wird durch Erwärmen von 2-Chlor-11-aminodibenz[b,f][1,4]thiazepin mit einem Über-

schuß an N-(2-Hydroxyäthyl)piperazin-2-Chlor-11-[4-(2-hydroxyäthyl)-1-piperazinyl]-dibenz [b,f] [1,4]thiazepin hergestellt.

### Beispiel 30

#### Herstellung von 2-Methyl-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz-[b,f][1,4]thiazepin

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 20 wird 11-Amino-2-methyldibenz [b,f] [1,4]thiazepin unter Erwärmen mit einem Überschuß von N-Methylpiperazin zu 2-Methyl-11-(4-methyl-1-piperazinyl)dibenz [b,f] [1,4]thiazepin umgesetzt.

### Beispiel 31

#### Herstellung von 2-Brom-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz-[b,f][1,4]oxazepin

2-Brom-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz [b,f] [1,4]-oxazepin wird nach der Arbeitsweise von Beispiel 21 aus 2-Brom-11-äthylaminodibenz [b,f] [1,4]oxazepin durch Erwärmen mit einem Überschuß an N-Methylpiperazin erhalten.

Beispiel 32Herstellung von 2-Fluor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz-  
[b,f][1,4]oxazepin

Die Arbeitsweise von Beispiel 20 wird unter Verwendung von 11-Amino-2-fluorodibenz[b,f][1,4]oxazepin wiederholt. Durch Erwärmen dieser Verbindung mit einem Überschuß an N-Methylpiperazin wird 2-Fluor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)dibenz[b,f][1,4]oxazepin erhalten. Das entsprechende Fumarat schmilzt nach Umkristallisieren aus Propanol bei 204 - 205<sup>00</sup>.

Beispiel 33Herstellung von 8-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz-  
[b,f][1,4]oxazepin

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 20 wird 2-Amino-8-chlor-dibenz[b,f][1,4]oxazepin mit einem Überschuß an N-Methylpiperazin erwärmt. Als Produkt wird 8-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)dibenz[b,f][1,4]-oxazepin erhalten.

Beispiel 34Herstellung von 11-(4-Methyl-1-piperazinyl)-2-trifluoromethyl-  
dibenz[b,f][1,4]oxazepin

Durch Erwärmen von 11-Amino-2-trifluoromethyl-dibenz[b,f][1,4]-oxazepin mit einem Überschuß an N-Methylpiperazin erhält man als Produkt 11-(4-Methyl-1-piperazinyl)-2-trifluoromethyl-dibenz[b,f][1,4]oxazepin. Das Fumarat schmilzt nach Umkristallisieren



aus Isopropanol bei 215 - 216°C.

Beispiel 35

Herstellung von 11-(4-Methyl-1-piperazinyl)-8-trifluormethyl-  
dibenz[b,f][1,4]thiazepin

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 20 und durch Erwärmen von 11-Amino-8-trifluormethyl-dibenz[b,f][1,4]thiazepin mit einem Überschuß an N-Methylpiperazin wird das gewünschte Produkt 11-(4-Methyl-piperazinyl)-8-trifluormethyl-dibenz[b,f][1,4]-thiazepin erhalten.

Beispiel 36

Herstellung von 2-Methoxy-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz-  
[b,f][1,4]oxazepin

Wenn man die Arbeitsweise von Beispiel 20 mit der Ausnahme wiederholt, daß 11-Amino-2-methoxydibenz[b,f][1,4]oxazepin mit einem Überschuß an N-Methylpiperazin erwärmt wird, erhält man als Produkt 2-Methoxy-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f][1,4]oxazepin.

- 49 -

Beispiel 37Herstellung von 2,8-Dichlor-11-(4-methyl-1-piperaziny1)-  
dibenz[b,f][1,4]oxazepin

Durch Erwärmen von 11-Amino-2,8-Dichlordibenz[b,f][1,4]oxazepin mit einem Überschuß an N-Methylpiperazin nach der Arbeitsweise von Beispiel 20 wird das Produkt 2,8-Dichlor-11-(4-methyl-1-piperaziny1)dibenz[b,f][1,4]oxazepin erhalten.

Beispiel 38Herstellung von 11-(1-Piperaziny1)dibenz[b,f][1,4]oxazepin

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 20 wird 11-Aminodibenz[b,f][1,4]oxazepin durch Erwärmen mit einem Überschuß von Piperazin zu 11-(1-Piperaziny1)dibenz[b,f][1,4]oxazepin umgesetzt, das nach Umkristallisieren aus Petroläther bei 116 - 117°C schmilzt.

Beispiel 39Herstellung von 2-Chlor-11-(1-piperaziny1)dibenz[b,f][1,4]-  
oxazepin

Die allgemeine Arbeitsweise von Beispiel 20 wird wiederholt. Durch Erwärmen von 11-Amino-2-chlordibenz[b,f][1,4]oxazepin mit einem Überschuß von Piperazin wird als Produkt 2-Chlor-11-(1-piperaziny1)dibenz[b,f][1,4]oxazepin

009829/1810

erhalten. Die Base schmilzt nach Umkristallisieren aus Petroläther bei 175 - 176°C.

#### Beispiel 40

##### Herstellung von 2-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz- [b,f] [1,4] oxazepin

2-Nitrodibenz[b,f] [1,4] oxazepin-11(10H)-on, das wie in dem nachstehenden Beispiel 41 hergestellt wurde in wasserfreiem Benzol, wird mit Phosphorpentachlorid reagieren gelassen. Die Mischung wird unter Rückfluß erwärmt, bis sie homogen wird, und mit einem Überschuß von Dimethylamin versetzt. Das Erwärmen unter Rückfluß wird fortgesetzt, bis die Reaktion praktisch vollständig ist. Als Produkt wird 2-Nitro-11-dimethylaminodibenz[b,f] [1,4] oxazepin erhalten.

Eine Mischung aus 2-Nitro-11-dimethylaminodibenz[b,f] [1,4] oxazepin, Ammoniumchlorid und einem Überschuß von N-Ethylpiperazin wird nach der allgemeinen Arbeitsweise von Beispiel 20 etwa 48 Stunden lang erwärmt. Nach Entfernen von überschüssigem N-Ethylpiperazin durch Destillation unter vermindertem Druck wird 2-Nitro-11-(4-methyl-1-piperazinyl)dibenz[b,f] [1,4] oxazepin erhalten.

Eine Lösung von 0,35 g des so hergestellten rohen 2-Nitro-11-(4-methyl-1-piperazinyldibenz [b,f] [1,4] oxazepins in 10 ml 0,3n Salzsäure wird bei Atmosphärendruck über 3 mg Platinosyd hydriert. Die Reaktion erfordert etwa 3 Stunden, wenn sie unter gelindem Erwärmen mit Hilfe einer magnetischen Rührvorrichtung durchgeführt wird. Wenn kein Wasserstoff mehr absorbiert wird, wird die Lösung mit ein wenig Aktivkohle behandelt und filtriert. Die erhaltene blaßgelbe Lösung enthält 2-Amino-11-(4-methyl-1-piperazinyldibenz [b,f] [1,4] oxazepin und wird ohne Isolierung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Die Lösung wird auf 0 - 5°C gekühlt und mit 52 mg festem 95 %-igen Natriumnitrit und 1 ml konzentrierter Salzsäure behandelt. Die kalte Lösung wird mit einer eiskalten Lösung von 90 mg Cuprochlorid in 1 ml konzentrierter Salzsäure versetzt und dann bei Zimmertemperatur gerührt, um die allmähliche Entwicklung von Stickstoffgas zu vervollständigen. Dann wird die Lösung auf 60°C erwärmt, um eine vollständige Umsetzung zu gewährleisten, abgekühlt und mit Äther gewaschen. Dann setzt man 5 ml konzentriertes Ammoniumhydroxyd und 15 ml Hexan zu und filtriert die gesamte Mischung vor Abtrennung der organischen Phase. Die Hexanlösung wird an Aluminiumoxyd chromatographiert. Aus dem Eluat wird 2-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyldibenz [b,f] [1,4] oxazepin isoliert, das nach Umkristallisieren aus Hexan bei 108 - 111°C schmilzt.

Beispiel 41Herstellung von 2-Nitro-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz-  
[b,f][1,4]oxazepim

Eine Lösung von 8,05 g 2-Chlor-5-nitrobenzoesäure in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird mit einer Lösung von 7,9 g Carbonyldimidazol in 80 ml Tetrahydrofuran behandelt. Man erwärmt die Lösung 1/2 Stunde unter Rückfluß, um die Kohlendioxydentwicklung zu vervollständigen, und gibt dann 4,36 g o-Aminophenol in 30 ml Tetrahydrofuran zu. Die Lösung wird 1 Stunde bei Zimmertemperatur gerührt und 15 Minuten unter Rückfluß erwärmt. Man entfernt das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck und nimmt den Rückstand in 80 ml 1n Natriumhydroxyd in 2 Portionen auf. Die Lösung wird mit Aktivkohle filtriert, und das Filtrat wird zur Abscheidung von 2-Chlor-2'-hydroxy-5-nitrobenzanilid mit gesättigtem Ammoniumchlorid behandelt. Das Produkt schmilzt nach Umkristallisieren aus der minimalen Menge heißen Methanols, die mit einem gleichen Volumen 0,1n Salzsäure verdünnt ist, bei 191 - 192°C.

Eine Lösung von 5,85 g dieses Benzanilids in 20 ml Dimethylacetamid wird mit 2,7 g wasserfreiem Kaliumcarbonat behandelt und die Mischung wird unter Rühren 5 Minuten lang in einem bei 180°C gehaltenen Ölbad erwärmt. Danach hat praktisch das gesamte

Kaliumcarbonat reagiert. Die Mischung wird rasch abgekühlt und mit 20 ml 1n Natriumhydroxyd und 100 ml Wasser verdünnt. Der Niederschlag wird abfiltriert und aus etwa 500 ml Äthanol umkristallisiert, wodurch 2-Nitrodibenz[b,f][1,4]oxazepin-11-(10H)-on in sehr feinen, fast farblosen Nadeln vom F. 260 - 262°C erhalten wird.

2-Nitrodibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-on wird auch durch 8-stündiges Kochen von 1 g des oben angegebenen Benzanilids in 50 ml Pyridin mit einer Spur Kupferpulver erhalten. Die Reaktionsmischung wird eingeeengt und der Rückstand wird gründlich mit wässrigem Natriumhydroxyd und mit Wasser gewaschen. Umkristallisieren aus Äthylacetat liefert 2-Nitrodibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-on vom F. 258 - 259°C.

Eine Suspension von 1,5 g Phosphorpentachlorid in 6 ml wasserfreiem Benzol wird mit 1,6 g 2-Nitrodibenz[b,f][1,4]oxazepin-11-(10H)-on und weiteren 6 ml Benzol versetzt. Die Mischung wird 5 Minuten unter Rückfluß erwärmt. Während dieser Zeit wird sie homogen und entwickelt Chlorwasserstoff. Dann gibt man eine Lösung von 1,2 g N-Methylpiperazin in 12 ml Toluol zu, setzt das Erwärmen unter Rückfluß 1 Stunde fort und extrahiert das Produkt zweimal mit je 24 ml 0,5n Salzsäure. Die wässrigen Schichten werden vereinigt, mit Aktivkohle filtriert und mit konzentriertem Ammoniumhydroxyd behandelt, wodurch gelbes 2-Nitro-11-(4-methyl-1-piperazinyl)dibenz[b,f][1,4]-

oxazepin abgeschieden wird. Nach Umkristallisieren aus Hexan schmilzt das Produkt bei 189 - 191°C.

#### Beispiel 42

##### Herstellung von

##### 2-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f][1,4]oxazepin

Eine Lösung von 3,06 g 2-Amino-11-(4-methyl-1-piperazinyl)dibenz[b,f][1,4]oxazepin in 80 ml 0,5n Salzsäure (4 Äquivalente) wird auf 0 bis 5°C gekühlt und mit einer Lösung von 0,73 g 95 %igem Natriumnitrit in 3 ml Wasser behandelt. Die erhaltene Diazoniumsallösung wird mit etwa 1 g Kupferpulver versetzt und erwärmt, bis die Gasentwicklung (Stickstoff) beendet ist. Die Mischung wird filtriert und das Filtrat wird mit Äther gewaschen. Die untere wässrige Schicht wird durch Zugabe von 10 ml konzentriertem Ammoniumhydroxyd stark alkalisch gemacht. Der erhaltene Niederschlag, der das gewünschte Produkt enthält, wird gesammelt und das Produkt wird durch Umkristallisieren oder durch Chromatographie gereinigt. Das erhaltene 2-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)dibenz[b,f][1,4]oxazepin schmilzt nach Umkristallisieren aus Hexan bei 108 - 111°C.

#### Beispiel 43

##### Herstellung von 11-(4-Methyl-1-piperazinyl)dibenz[b,f][1,4]-oxazepin

Eine Lösung von 3,0 g 2-Amino-11-(4-methyl-1-piperazinyl)dibenz[b,f][1,4]oxazepin in 60 ml 0,5n Salzsäure wird auf 0 - 5°C ge-

009829/1810

BAD ORIGINAL

kühlt und mit 0,73 g festem Natriumnitrit behandelt. Dann wird die Lösung mit etwa 1,2 g 30 %iger wässriger unterphosphoriger Säure (5,3 Mol Äquivalente) versetzt und bei 0 - 5°C gerührt, bis die Stickstoffentwicklung beendet ist und die Lösung keine rote Farbe mehr ergibt, wenn ein Tropfen mit alkalischer 2-Naphthol-3,6-disulfonsäure (R-salz) versetzt wird. Die Lösung wird mit Äther gewaschen, und mit 100 ml 10 %igem Natriumhydroxyd alkalisch gemacht. Das ausgefallene Produkt wird abfiltriert und wahlweise durch Umkristallisieren oder chromatographisch gereinigt. Das als Produkt erhaltene 11-(4-Methyl-1-piperazinyl)dibenz[b,f][1,4]oxazepin schmilzt nach Umkristallisieren aus Petroläther bei etwa 97 - 98°C.

#### Beispiel 44

#### Herstellung von 2-Methoxy-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz- [b,f][1,4]oxazepin

Eine Lösung von 3,0 g 2-Amino-11-(4-methyl-1-piperazinyl)dibenz[b,f][1,4]oxazepin in 10 ml 3n Schwefelsäure, die mit Hilfe eines Eis-Aceton-Bades bei 0 - 5°C gehalten wird, wird anteilweise mit 0,73 g festem 95 %igem Natriumnitrit versetzt. Nach Verdünnen mit 200 ml absolutem Methanol wird die Lösung unter Rückfluß erwärmt, bis kein Stickstoff mehr entwickelt wird. Das Methanol wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in 20 ml Wasser gelöst, mit Äther gewaschen und mit 15 ml 10 %igem Natriumhydroxyd stark



alkalisch gemacht. Das abgeschiedene 2-Methoxy-11-(4-methyl-1-piperazinyldibenz [b,f] [1,4]oxazepin wird durch Chromatographie an Aluminiumoxyd gereinigt.

#### Beispiel 45

##### Herstellung von 2-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyldibenz [b,f] [1,4]thiazepin

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 42 wird 2-Amino-11-(4-methyl-1-piperazinyldibenz [b,f] [1,4]thiazepin diazotiert, worauf die Mischung mit Cuprochlorid und Salzsäure behandelt wird. Das als Produkt erhaltene 2-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyldibenz [b,f] [1,4]thiazepin schmilzt nach Umkristallisieren aus Petroläther bei 114 - 116°C.

#### Beispiel 46

##### Herstellung von 2-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyldibenz [b,f] [1,4]thiazepin

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 19 wird 11-(4-Methyl-1-piperazinyldibenz [b,f] [1,4]thiazepin zu dem entsprechenden Aminoderivat reduziert; dieses Aminoderivat wird diazotiert und durch Behandlung mit Kupferpulver und Salzsäure weiter umgesetzt. Als Produkt wird 2-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyldibenz [b,f] [1,4]thiazepin erhalten.

Beispiel 47

Herstellung von 11-(4-Methyl-1-piperazinyl)dibenz[b,f][1,4]-thiazepin

11-(4-Methyl-1-piperazinyl)-2-nitrodibenz[b,f][1,4]thiazepin wird mit Stannochlorid in Gegenwart von Salzsäure zu dem entsprechenden Aminoderivat reduziert. Durch Diazotierung dieses Aminoderivats und anschließende Behandlung mit unterphosphoriger Säure erhält man 11-(4-Methyl-1-piperazinyl)dibenz[b,f][1,4]thiazepin.

Beispiel 48

Herstellung von 2-Chlor-11-[4-(2-Hydroxyäthyl)-1-piperazinyl]-dibenz[b,f][1,4]thiazepin

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 47 wird durch Reduktion von 11-[4-(2-Hydroxyäthyl)-1-piperazinyl]-2-nitrodibenz[b,f][1,4]thiazepin zu dem entsprechenden Aminoderivat, Diazotierung dieses Derivats und anschließende Behandlung mit Cuprochlorid in Salzsäure 2-Chlor-11-[4-(2-Hydroxyäthyl)-1-piperazinyl]dibenz[b,f][1,4]thiazepin hergestellt.

Beispiel 49Herstellung von 2-Chlor-11-[4-(2-hydroxyäthyl)-1-piperazinyl]-  
dibenz[b,f][1,4]oxazepin

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 46 wird aus 2-amino-11-[4-(2-Hydroxyäthyl)-1-piperazinyl]dibenz[b,f][1,4]oxazepin durch Diazotierung und anschließende Zersetzung in Gegenwart von Cuprochlorid und Salzsäure 2-Chlor-11-[4-(2-hydroxyäthyl)-1-piperazinyl]dibenz[b,f][1,4]oxazepin erhalten. Das Pumarat schmilzt nach Abscheidung aus Äther und Isopropanol bei 201 - 204°C.

Beispiel 50Herstellung von 2-Brom-11-(4-methyl-1-piperazinyl)dibenz-  
[b,f][1,4]oxazepin

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 42 stellt man durch Diazotierung von 2-Amino-11-(4-methyl-1-piperazinyl)dibenz[b,f][1,4]oxazepin und anschließende Zersetzung in Gegenwart von Cuprobromid und Bromwasserstoffsäure 2-Brom-11-(4-methyl-1-piperazinyl)dibenz[b,f][1,4]oxazepin her.

Beispiel 51Herstellung von 2-Fluor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz-  
[b,f][1,4]oxazepin

Nach der in Beispiel 42 beschriebenen Arbeitsweise wird 2-Amino-11-(4-methyl-1-piperazinyl)dibenz[b,f][1,4]oxazepin diazotiert. Nach Behandlung der Reaktionsmischung mit Natrium-

fluorborat wird das entstandene Diazoniumfluorborat isoliert und erwärmt. Bei der Zersetzung wird als Produkt 2-Fluor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz [b,f] [1,4] oxazepin gebildet. Das Fumarat dieser Verbindung schmilzt nach Umkristallisieren aus Isopropanol bei 204 - 205°.

#### Beispiel 52

##### Herstellung von 8-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)dibenz- [b,f] [1,4] oxazepin

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 42 wird durch Diazotierung von 8-Amino-11-(4-methyl-1-piperazinyl)dibenz [b,f] [1,4] oxazepin und anschließende Zersetzung in Gegenwart von Kupferpulver und Salzsäure als Produkt 8-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz [b,f] [1,4] oxazepin erhalten.

#### Beispiel 53

##### Herstellung von 2,8-Dichlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)dibenz- [b,f] [1,4] oxazepin

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 46 wird 11-(4-Methyl-1-piperazinyl)-2,8-dinitrodibenz [b,f] [1,4] oxazepin zu dem entsprechenden 2-Aminoderivat reduziert. Dieses Aminoderivat wird tetrazotiert. Durch die anschließende Behandlung mit Cuprochlorid und Salzsäure erhält man 2,8-Dichlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)dibenz [b,f] [1,4] oxazepin.

009829/1810

BAD ORIGINAL

Beispiel 54Herstellung von 2-Chlor-11-[N-methyl-(2-dimethylaminoäthyl)-amino]dibenz [b,f] [1,4]oxazepin

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 42 wird durch Diazotierung von 2-Amino-11-[N-methyl-(2-dimethylaminoäthyl)amino]dibenz-[b,f] [1,4]oxazepin und anschließende Zersetzung in Gegenwart von Kupferpulver und Salzsäure 2-Chlor-11-[N-methyl-(2-dimethylaminoäthyl)amino]dibenz [b,f] [1,4]oxazepin hergestellt.

Beispiel 55Herstellung von 2-Brom-11-[N-methyl-N-(3-dimethylamino-2-methylpropyl)amino]dibenz [b,f] [1,4]oxazepin

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 42 wird 2-Amino-11-[N-methyl-N-(3-dimethylamino-2-methylpropyl)amino]dibenz [b,f] [1,4]oxazepin diazotiert. Bei der anschließenden Zersetzung in Gegenwart von Cuprobromid und Bromwasserstoffsäure entsteht als Produkt 2-Brom-11-[N-methyl-N-(3-dimethylamino-2-methylpropyl)aminodibenz [b,f] [1,4]-oxyzepin.

Beispiel 56Herstellung von 11-[N-Methyl-2-piperidinoäthylamino]dibenz-  
[b,f] [1,4]oxazepin

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 42 wird durch Diazotierung von 2-Amino-11-[N-methyl-(2-piperidinoäthyl)amino]dibenz-[b,f] [1,4]oxazepin und anschließende Zersetzung in Gegenwart von unterphosphoriger Säure 11-(N-Methyl-2-piperidinoäthylamino)-dibenz [b,f] [1,4]oxazepin hergestellt.

Beispiel 57Herstellung von 2-Methoxy-11-[N-methyl-(2-morpholinoäthyl)-  
amino]dibenz [b,f] [1,4] oxazepin

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 42 wird 2-Amino-11-[N-methyl-(2-morpholinoäthyl)amino]-dibenz [b,f] [1,4] oxazepin diazotiert und anschließend in Gegenwart von Methanol zersetzt, wodurch als Produkt 2-Methoxy-11-[N-methyl-(2-morpholinoäthyl)amino]-dibenz [b,f] [1,4] oxazepin erhalten wird.

Beispiel 58Herstellung von 2-Chlordibenz [b,f] [1,4] oxyzepin-11-(10H)-on

Eine Lösung von 2-Nitrodibenz [b,f] [1,4] oxazepin-11(10H)-on, das in der in Beispiel 40 beschriebenen Weise hergestellt wurde, wird über Platinoxid in Äthanol hydriert. Nach Abfiltrieren und Eindampfen erhält man 2-Aminodibenz [b,f] [1,4] oxyzepin-11(10H)-on.

Die Base wird in konzentrierter Salzsäure gelöst, bei 0-5°C mit 1 Äquivalent Natriumnitrit behandelt und nach Beendigung der Diazotierung mit 1 Äquivalent Cuprochlorid, das in konzentrierter Salzsäure gelöst ist, versetzt. Dann wird die Mischung bei Zimmertemperatur gerührt, um die Stickstoffentwicklung und Bildung von 2-Chlordibenz [b,f] [1,4]oxazepin-11-(10H)-on zu vervollständigen, das in üblicher Weise gereinigt werden kann. Das Produkt schmilzt nach Umkristallisieren aus Äthylacetat bei 245 - 246°C.

#### Beispiel 59

##### Herstellung von 2-Methoxydibenz [b,f] [1,4]oxazepin-11-(10H)-on

Nach der in Beispiel 58 beschriebenen Arbeitsweise wird 2-Amidobenz [b,f] [1,4]oxazepin-11(10H)-on hergestellt, in 3 Äquivalenten verdünnter Schwefelsäure bei 0 bis 5°C gelöst und durch Zugabe von Natriumnitrit diazotiert. Die mit etwa 20 Volumenteilen Methanol verdünnte Lösung wird unter Rückfluß erwärmt, bis die Stickstoffentwicklung beendet ist. Als Produkt wird 2-Methoxydibenz [b,f] [1,4]oxazepin-11(10H)-on erhalten.

#### Beispiel 60

##### Herstellung von 2-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz- [b,f] [1,4]oxazepin

Rohes 2-Chlor-dibenz [b,f] [1,4]oxazepin-11-(10H)-on, das wie in Beispiel 58 beschrieben hergestellt wurde, wird mit Phosphor-

009829/1810

BAD ORIGINAL

pentachlorid in wasserfreiem Benzol behandelt. Die Mischung wird unter Rückfluß erwärmt, bis sie homogen wird, und mit einem Überschuß von N-Methylpiperazin versetzt. Das Erwärmen unter Rückfluß wird fortgesetzt, bis die Reaktion praktisch vollständig ist, wodurch 2-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyldibenz[b,f][1,4]oxazepin erhalten wird. Das gereinigte Produkt schmilzt bei 108 - 111°C.

#### Beispiel 61

#### Herstellung von 2-Nitro-11-(4-methyl-1-piperazinyldibenz[b,f][1,4]oxazepin

1-Methyl-4-(o-hydroxyphenylcarbamoyl)-piperazin, hergestellt aus 1-Methyl-4-piperazin-carbonylchlorid und o-Aminophenol wird mit 4-Chlornitrobenzol, in Dimethylacetamid in Gegenwart von Kaliumcarbonat umgesetzt. Auf diese Weise wird 1-Methyl-4-[o-(p-nitrophenoxy)phenylcarbamoyl]piperazin erhalten. 1 Gewichtsteil dieses Zwischenprodukts in Form des Chloridsalzes wird durch Erwärmen in einer Mischung von 1 Gewichtsteil Phosphorpentoxyd und 5 Volumenteilen Phosphoroxychlorid o-clisiert. Die Reaktionsmischung wird unter Rühren 24 Stunden zum Rückfluß erwärmt und dann abgekühlt und mit Äther (oder einem anderen geeigneten inerten Lösungsmittel) verdünnt, um das Rohprodukt abzuscheiden. Das Rohprodukt wird gesammelt und die überschüssige Säure wird mit Eis und Ammoniumhydroxyd neutrali-



siert.

Auf diese Weise wird 2-Nitro-11-(4-methyl-1-piperazinyl)dibenz[b,f][1,4]oxazepin erhalten, das nach Umkristallisieren aus Hexan bei 189 - 191°C schmilzt.

Zu anderen geeigneten sauren Kondensationsmitteln für diese Cyclisierungsreaktion gehören beispielsweise Polyphosphorsäure, Zinkchlorid und Aluminiumchlorid.

#### Beispiel 62

#### Herstellung von 2-Nitro-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f][1,4]thiazepin

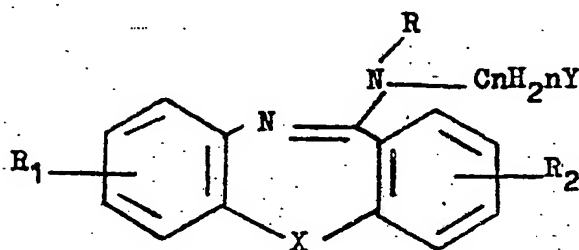
2-Chlor-5-nitrobenzoesäure wird durch Umsetzung mit N-Methylpiperazin in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid und eines inerten Lösungsmittels in 1-(2-Chlor-5-nitrobenzoyl)-4-methylpiperazin übergeführt. Durch Reagierenlassen von 1-(2-Chlor-5-nitrobenzoyl)-4-methylpiperazin mit o-Aminothiophenol wird 1-[2-(o-Aminophenylthio)-5-nitrobenzoyl]-4-methylpiperazin erhalten. Dieses Zwischenprodukt wird durch Erwärmen mit Phosphorpentoxyd cyclisiert. Aus der Reaktions-

Mischung isoliert man 2-Nitro-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-  
dibenzo [b,f] [1,4]thiazepin.

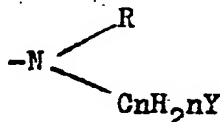
Andere Kondensationsmittel, die für diese Cycli-  
sierungsreaktion geeignet sind, sind beispielsweise  
Phosphorpentachlorid, Phosphoroxychlorid, Phosphortri-  
chlorid und Mercuriacetat.

P a t e n t a n s p r ü c h e

## 1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel

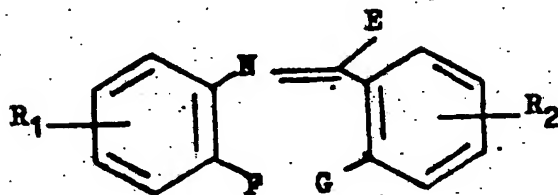


worin R einen niederen Alkylrest,  $R_1$  und  $R_2$  Wasserstoffatome, niedere Alkylreste, niedere Alkoxyreste, Halogenatome, Nitrogruppen oder Trifluormethylgruppen, X Sauerstoff oder Schwefel, Y eine Hydroxygruppe, Aminogruppe, niedere Alkylaminogruppe, niedere Dialkylaminogruppe, niedere Alkoxygruppe, 1-Piperasinogruppe, 4-(Niederalkyl)-1-piperasinogruppe, 4-(Niederhydroxyalkyl)-1-piperasinogruppe, Pyrrolidinogruppe, niedere Alkylpyrrolidinogruppe, Piperidino-  
gruppe, niedere Alkylpiperidinogruppe; Morpholinogruppe oder niedere Alkylmorpholinogruppe, oder die Gruppe



zusammen einen 1-Piperazinorest, 4-(Niederalkyl)-1-piperazinorest oder 4-(Niederhydroxyalkyl)-1-piperazinorest, wobei R und Y wie oben definiert sind, und n eine ganze Zahl von 2 bis 4 bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man

(a) eine Verbindung der Formel



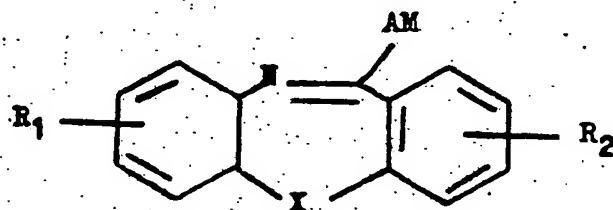
worin E die Gruppe  $\begin{matrix} R \\ | \\ -N-C_nH_{2n}-Y \end{matrix}$  oder eine in diese Gruppe überführbare Gruppe bedeutet, R, n, und Y wie oben definiert sind, R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> die oben definierten Reste oder in diese Reste überführbare Gruppen bedeuten, von den Resten F oder G der eine eine Hydroxy- oder Mercaptogruppe und der andere ein Halogenatom, eine Nitrogruppe oder eine Diazoniumgruppe bedeutet, wobei die Stellungen von F und G vertauscht sein können, zu einem heterocyclischen Ring cyclisiert, worin F und G zusammen die Gruppe  $-X-$  bilden, in der X Sauerstoff oder Schwefel bedeutet,

(b) daß man gegebenenfalls vor oder nach der Cyclisierung E in die Gruppe  $\begin{matrix} R \\ | \\ -N-C_nH_{2n}-Y \end{matrix}$  überführt und

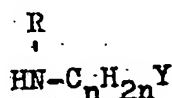
(c) gegebenenfalls vor oder nach der Cyclisierung, wenn einer der Reste  $R_1$  und  $R_2$  ein Aminorest ist, diesen in ein Wasserstoffatom, eine niedere Alkoxygruppe oder ein Halogenatom überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung, in der einer der Reste F und G ein Halogenatom oder eine Nitrogruppe und der andere eine Hydroxy- oder Mercaptogruppe bedeutet, in Gegenwart eines alkalischen Kondensationsmittels auf wenigstens  $125^{\circ}\text{C}$  erwärmt.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung, in der einer der Reste F und G eine Diazoniumgruppe und der andere eine Hydroxy- oder eine Mercaptogruppe bedeutet, in einem polaren Lösungsmittel bei einer Temperatur von nicht mehr als  $100^{\circ}\text{C}$  zersetzt.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

(a) eine Verbindung der Formel



worin X wie oben definiert ist,  $R_1$  und  $R_2$  die oben definierten Gruppen oder in diese Gruppen überführbare Gruppen bedeuten und AM eine Aminogruppe, niedere Alkylaminogruppe oder niedere Dialkylaminogruppe bedeutet, mit einem Amin der Formel

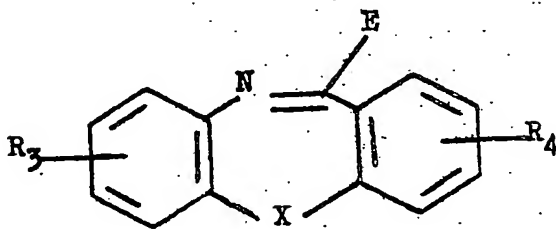


worin R, n, Y wie oben definiert sind, umgesetzt und

(b) gegebenenfalls nach der Aminierung, wenn einer der Reste  $R_1$  und  $R_2$  eine Aminogruppe ist, diese in ein Wasserstoffatom, eine niedere Alkoxygruppe oder ein Halogenatom überführt.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

(a) eine Verbindung der Formel

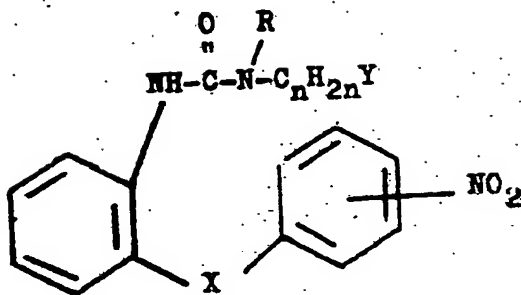


worin E die Gruppe  $\begin{array}{c} R \\ | \\ -N-C_nH_{2n}-Y \end{array}$  oder eine in diese Gruppe überführbare Gruppe bedeutet, R, n, X, Y wie oben definiert sind und R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> Wasserstoffatome, Halogenatome, niedere Alkylreste, niedere Alkoxyreste, Trifluormethylgruppen oder Aminogruppen bedeuten, wobei wenigstens einer dieser Reste eine Aminogruppe ist, in Gegenwart einer Mineralsäure mit einem Alkalinitrit oder Erdalkalinitrit und anschließend mit einer Halogensäure, einem niederen Alkanol oder einem Reduktionsmittel umgesetzt und

(b) gegebenenfalls vor oder nach dieser Umsetzung den Rest E in die Gruppe  $\begin{array}{c} R \\ | \\ -N-C_nH_{2n}-Y \end{array}$  überführt.

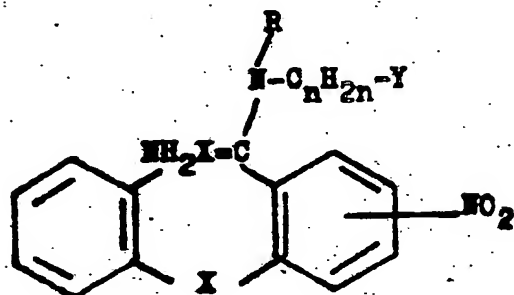
6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 1-[1-(Chlor-2-nitrophenyl-N-(o-hydroxyphenyl)formimidoyl]-4-methylpiperazin zu 2-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)dibenz[b,f][1,4]oxazepin cyclisiert.
7. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man 11-Amino-2-chlordibenz[b,f][1,4]oxazepin mit Piperazin zu 2-Chlor-11-(1-piperazinyl)-dibenz[b,f][1,4]oxazepin umsetzt.
8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel

- 71 -



worin R, n, X und Y wie oben definiert sind, in Gegenwart eines sauren Kondensationsmittels cyclisiert.

9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel



worin R, n, X und Y wie oben definiert sind, cyclisiert.

10. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man 1-Methyl 4-[o-(p-nitrophenoxy)phenylcarbonyl]piperazin zu 2-Nitro-11-(4-methyl-1-piperazinyl)dibenz[b,f][1,4]-



oxasepin cyclisiert.

11. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man  
1-[2-(o-Aminophenylthio)-5-nitrobenzoyl]-4-methylpiperazin  
zu 2-Nitro-11-(4-methyl-1-piperazinyldibenzo[b,f][1,4]-  
thiazepin cyclisiert.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**